



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

## FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

## CONTACT

Please contact [publications@unido.org](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)

RESERVADO

20872

DP/ID/SER.A/1710  
14 de noviembre de 1994

Original: ESPAÑOL

VALIDACION DE LA INSTALACION INDUSTRIAL PARA LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS  
MONOCLONALES DE USO INYECTABLE Y SUS PROCESOS PRODUCTIVOS

SI/CUB/93/802/11-54

REPUBLICA DE CUBA

Informe Técnico: Informe del curso y asesoramiento sobre  
Buenas Prácticas de Laboratorio realizado en  
La Habana del 5 al 10 de junio de 1994\*

Preparado para el Gobierno de Cuba  
por la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial,  
actuando como Agencia Ejecutora del  
Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo

Basado en el trabajo de Antonio Vilumara,  
experto en Buenas Prácticas de Laboratorio y Fabricación

Oficial de apoyo en la ONUDI: M. Sánchez,  
Departamento Químico

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL  
VIENA

\* El presente documento no ha pasado por los servicios de edición de  
la ONUDI.

V.94-28032 0352q

**INFORME DEL CURSO Y ASESORAMIENTO SOBRE**  
**BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO**  
**REALIZADO EN LA HABANA (CUBA)**  
**DEL 5 AL 10 DE JUNIO DE 1994**

**Por ANTONIO VILUMARA**

1.- Curso sobre BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO.

Tuvo lugar del lunes 6 de Junio al viernes 10 de Junio con un horario de 9 a 12.30 h.

Total horas impartidas aproximadamente, 20.

El curso tuvo lugar en la sala de actos del Centro de Inmunología Molecular (CIMAB) de la Habana con la asistencia aproximadamente de unas 80 personas.

El programa que se impartió durante estos días fue el siguiente:

- *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):  
Historia, concepto, definición y partes.  
Ventajas e inconvenientes en su aplicación.*
- *Programa de Garantía de Calidad:  
Funciones y responsabilidades. Auditorías.  
Diferencia respecto a Control de Calidad*
- *Personal. Responsabilidades de Dirección y del Director del Estudio.  
Documentación del personal:  
C.V., job description y training*
- *Instrumentación:  
Documentación, mantenimiento, calibración, etc.*
- *Instalaciones, laboratorios, archivo:  
Mantenimiento y seguridad.*

- *Instalaciones y sistemas experimentales (animales)*
- *Productos y reactivos:  
Etiquetaje, identificación, seguridad.  
Toma y tratamiento de las muestras.*
- *Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOP)*
- *Toma de datos en el laboratorio:  
Manuales y electrónicos.*
- *Protocolos e Informes*
- *Aspectos económicos de la implantación y cumplimiento de las BPL*
- *Validación sistemas computerizados:  
Conceptos generales, validación software y hardware,  
revalidación.*
- *Discusión de problemas prácticos.*
- *Buenas Prácticas Clínicas.*

*Como anexo de este informe se entrega una fotocopia de las transparencias que se pasaron durante el transcurso del curso, y que creo que ello puede servir como resumen y comentario de todas las materias que se dieron durante dicha semana. Señalar que estas fotocopias son también las que se entregaron al CIMAB para que dispongan de ellas y puedan entregarse fotocopias a los asistentes al curso.*

*Durante el curso y al final de cada exposición había un tiempo de preguntas por parte de los asistentes.*

## 2.- Discusiones de trabajo por grupos.

Por la tarde y en horario de 14 a 18 h. se programaron una serie de sesiones de trabajo por departamentos o grupos, en los cuales se plantearon los problemas que tenían cada uno de los departamentos respecto a la implantación de las BPL. En general se comentaba la organización del trabajo y según las características se definía la puesta en marcha de las BPL y pasos a seguir para su total implementación. En muchos casos se finalizaba la reunión con la visita a las correspondientes instalaciones y departamentos, corrigiendo las anomalías que se observaban sobre el mismo lugar.

La programación fue la siguiente:

**Lunes: \* Grupo de Biología Molecular**

Asistentes: 6 personas

**\* Inmunoquímica**

Asistentes: 4 personas

**Martes: \* Hibridomas.**

Asistentes: 4 personas Ana M<sup>a</sup> Vázquez, Gumersinda Bombino,  
María García y Tania Griñán.

**\* Vacunas.**

Asistentes: 6 personas (Jefe Dpto. Dra. Gisela González)

**Miércoles: \* Bioterio**

Asistentes: 4 personas

**\* Inmunología Clínica**

Asistentes: 4 personas Dras. Olga Torres, Maira Ramos, Tania  
Crombet y Luis Méndez.

**Jueves: \* Diagnóstico y Desarrollo**

Asistentes: 5 personas (Jefe Dpto. Dra. Gilda Núñez)

**\* Control de Calidad**

Asistentes: 4 personas

**Viernes:** \* **Reunión con la Dirección del Centro para hacer análisis y comentarios sobre las diferentes sesiones de trabajo que se habían hecho por las tardes en los grupos señalados anteriormente**

**Asistentes:** Director del CIMAB, Dr. Agustín Lage  
 Subdirector Dr. Joaquín Villán  
 Subdirector Dr. Ronaldo Pérez  
 Subdirector Dra. Teresita Rodríguez  
 y 3 personas más.

3.- Visitas a otros centros.

*Durante el transcurso de la semana y al finalizar las reuniones de la tarde, se realizaron también diferentes visitas y reuniones en centros externos al CIMAB.*

- \* **Visita al CECMED**
- \* **Reunión en el Instituto FINLAY: Duración 2 h.**  
 Asistentes: 10 personas.
- \* **Reunión y visita al Centro de Química Farmacéutica.**  
 Asistentes: 4 personas.  
 Director Dr. Alberto J. Núñez  
 Dra. Ofelia Fernández Rijo  
 Dr. Joaquín Villán
- \* **Reunión y visita al Centro para el Control Estatal de la calidad de los medicamentos**  
 Asistentes: 4 personas.  
 Director Dr. Epifanio Selman-Housein  
 Dr. J. Villán

\* **Reunión en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.**

*Esta reunión tuvo lugar el sábado día 11, durante 4 horas.*

*Asistentes: Aproximadamente 15 personas.*

*Durante el transcurso de la misma se plantearon varias cuestiones sobre la puesta en marcha de las BPL. Como principales asistentes a la reunión estaban el Jefe de la División de estudios clínicos y preclínicos, Dr. Pedro López Saura y la jefe de la U.G.C. Dra. M<sup>a</sup> Pilar Rodríguez Moltó.*

\* **Reunión en el Centro Nacional Ensayos Clínicos.**

*Asistentes: Aproximadamente 10 personas.*

*Directora: Dra. M<sup>a</sup> Amparo Pascual*

*Esta reunión tuvo lugar en dicho centro el jueves día 16. Durante 30 minutos hice una exposición sobre las Buenas Prácticas Clínicas y a continuación se realizaron varias preguntas sobre las BPC.*

# **ANEXO**

**TRANSPARENCIAS CURSO**

**BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO**



**Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):  
Historia, concepto, definición y partes.**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

**DEFICIENCIAS OBSERVADOS EN LOS LABORATORIOS**  
**NO-CLINICOS**

- \* Insuficiente planificación de los ensayos.
- \* El personal técnico desconocía la importancia de atenerse exactamente a los protocolos experimentales.
- \* Los datos del estudio no estaban sujetos a una supervisión periódica.
- \* Deficiencias en la forma de tomar, valorar y archivar los datos primarios.
- \* Los protocolos no permitían la evaluación de todos los datos disponibles.
- \* Imposibilidad de certificar la cualificación científica y experiencia del personal implicado en el ensayo.
- \* Aplicación inadecuada de las técnicas de laboratorio y del manejo de los animales de laboratorio.
- \* Los estudios contratados por terceros no eran supervisados por los centros encargados.
- \* Datos obtenidos durante el ensayo, no constaban en el informe final.

## HISTORIA CRONOLOGICA DE LAS GLP's

- \* **Noviembre 1976:**  
**Publicación del proyecto en la FDA.**
- \* **1977 y 1978:**  
**Programas de inspecciones y su publicación.**
- \* **22 Diciembre 1978:**  
**Publicación de las GLP's en el F.R.**
- \* **22 Junio 1979:**  
**Entran en vigor las GLP's en la FDA.**
- \* **12 Mayo 1981:**  
**Publicación de las GLP's en la OCDE.**
- \* **31 Mayo 1982:**  
**Publicación de las GLP's en el Japón.**
- \* **4 Septiembre 1987:**  
**Revisión de las normas GLP's en la FDA.**
- \* **9 Junio 1988:**  
**Directiva 88/320/CEE relativa a la inspección y verificación de las GLP's.**
- \* **18 Diciembre 1989:**  
**Directiva 90/18/CEE por la que se adapta al progreso técnico el Anexo de la Directiva 88/320/CEE.**
- \* **1 Julio 1990:**  
**Cumplimiento Directivas 88/320/CEE y 90/18/CEE en todos los países miembros de la CEE.**

## Artículo 1 (Dir. 88/320/CEE)

La presente directiva se aplicará a la inspección y verificación de los sistemas de organización y de las condiciones de planificación, realización, registro y difusión de los estudios de laboratorio para ensayos no clínicos, efectuados con fines reglamentarios, de todos los

productos químicos (tales como cosméticos, productos químicos industriales, productos farmacéuticos, aditivos alimentarios, aditivos para piensos y plaguicidas)

con objeto de

determinar sus efectos

en las personas, los animales y el medio ambiente

DHSS



Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice 1983

# Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice 1983

HMSO

HMSO

## CONTENTS

	Preface	page 2
	Introduction	3
	Acknowledgements	7
<b>Part one</b>		
<i>section</i>	1 Quality	10
	2 Personnel and Training	13
	3 Documentation	16
	4 Premises and Equipment	28
	5 Manufacture	33
	6 Recovered Materials	40
	7 Complaints Procedure and Product Recall	42
	8 <u>Good Control Laboratory Practice</u>	44
<b>Part two</b>		
<i>section</i>	9 Manufacture and Control of Sterile Products	49
	10 Dry Products and Materials	68
	11 Liquids, Creams and Ointments	71
	12 Medical Gases	72
	13 Manufacture of Radiopharmaceuticals	75
<b>Part three</b>		
<i>section</i>	14 Contract Manufacture, Analysis and Servicing	77
	15 Veterinary Medicines	80
	16 Electronic Data Processing	81
	17 Homoeopathic Medicines	84
	18 Good Pharmaceutical Wholesaling Practice	85
	Appendix 1 <i>Table of Basic Environmental Standards for the Manufacture of Sterile Products</i>	88
	Appendix 2 <i>Control of Cross-Contamination</i>	89
	Appendix 3 <i>Certificates of Analysis</i>	91
	Appendix 4 <i>Assurance of the Identity of Starting Materials</i>	93
	Appendix 5 <i>Avoidance of Mislabelling and Similar Errors</i>	95
	Glossary	97
	Select Bibliography	101
	Index	106

## **¿ QUE SON LAS GLP's?**

**Son normas que intentan asegurar la calidad e integridad de los resultados y datos obtenidos durante un ensayo no-clínico, abarcando a los sistemas de organización y a las condiciones bajo las cuales los estudios se planifican, realizan, controlan, registran y presentan.**

## **Partes de que constan las GLP's**

### **Sección I:      Introducción**

- \* Objetivo**
- \* Definiciones de términos**

### **Sección II:      Principios de las GLP's**

- 1. Organización y personal**
- 2. Programa de Garantía de Calidad**
- 3. Instalaciones del laboratorio**
- 4. Aparatos, materiales y reactivos**
- 5. Sistemas experimentales**
- 6. Sustancias a Ensayar y de Referencia**
- 7. SOP's**
- 8. Realización del Estudio**
- 9. Realización del Informe final**
- 10. Archivos**



## DEFINICION DE TERMINOS

### a) Términos relativos a la organización del centro.

- Laboratorio
- Director del Estudio
- Programa o Unidad de Garantía de Calidad
- Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOP's)
- Promotor

### b) Términos relativos al estudio.

- Estudio
- Protocolo experimental
- Línea directriz
- Sistema experimental
- Datos primarios
- Especimen

### c) Términos relativos a las sustancias.

- Sustancia a Ensayar
- Sustancia de Referencia
- Lote
- Vehículo o portador
- Muestra

## **RESPONSABILIDADES DE DIRECCION**

- **Asegurarse de que se cumplan las GLP's en el Laboratorio.**
- **Disponer de personal cualificado.**
- **Disponer de instalaciones, aparatos y materiales adecuados.**
- **Tener "curriculum vitae" y "job description" del personal.**
- **Asegurarse de que el personal comprenda sus funciones.**
- **Cumplimiento de las normas de seguridad e higiene.**
- **Establecimiento y cumplimiento de los SOP's.**
- **Asegurarse que existe un Programa de Garantía de Calidad.**
- **Asignar personal del QAU.**
- **Cambios de los protocolos con "addendum".**
- **Conservar copias de los protocolos.**
- **Tener lista de los SOP's existentes en el Laboratorio.**
- **Disponer de suficiente personal para realizar los ensayos.**
- **Designar Director del Estudio.**
- **Designar una persona responsable del archivo.**

## RESPONSABILIDADES DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO

- **Estar de acuerdo con el Protocolo experimental**
- **Conducción del estudio**
- **Recopilación de los datos**
- **Redactar informe final**
- **Notificación de las circunstancias imprevistas durante el estudio.**
- **Cumplimiento de las GLP's**
- **Justificar los cambios del protocolo**
- **Firmar y fechar el Informe final**
- **Asegurarse de que se archiven los datos primarios, muestras, especímenes, etc.**

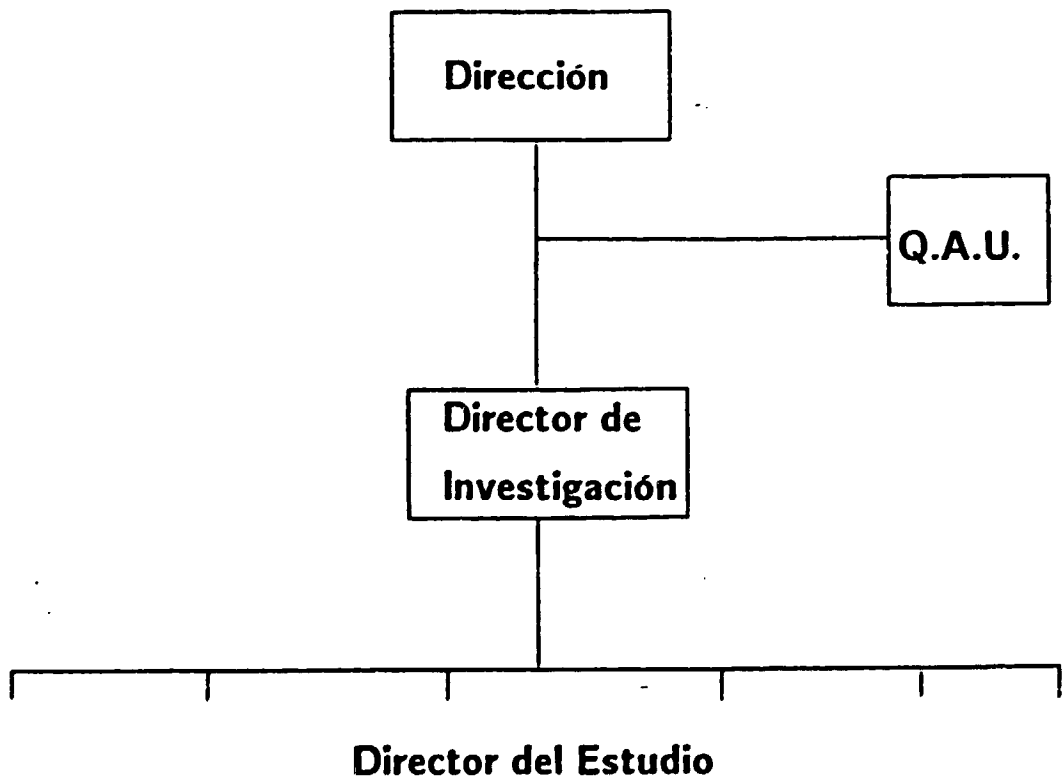
## RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

- Precauciones de salud y sanitarias para evitar posibles contaminaciones de los sistemas experimentales.
- Llevar la ropa adecuada para cada estudio.
- Realizar el trabajo con seguridad.
- Manipular las sustancias con precaución
- Exclusión de los trabajos en caso de enfermedad, especialmente si puede tener efectos adversos al estudio.
- Conocer el contenido de los SOP's
- Seguir lo especificado en el Protocolo experimental

# PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD

- Seguimiento del protocolo.
- Inspecciones durante la realización del estudio.
- Auditoría del informe final (Datos primarios).
- Informar regularmente a Dirección
- Inspecciones generales a las instalaciones.

## ORGANIGRAMA DE UN CENTRO DE ESTUDIOS NO CLINICOS CON G.L.P.



## **INSTALACIONES<sup>2º</sup> EXPERIMENTALES**

- **Tamaño, construcción y localización según exigencias del Estudio.**
- **Separación suficiente para las diferentes actividades.**
- **Número suficiente de salas (Estudios separados).**
- **Salas de diagnóstico, tratamiento y control de enfermedades de los Sistemas Experimentales.**
- **Zonas de almacenamiento de material.**
- **Zonas para almacén y manipulación de sustancias.**
- **Zonas de recepción de animales.**
- **Areas de laboratorio separadas.**
- **Areas especiales para microorganismos.**
- **Zonas de limpieza, esterilización y mantenimiento de los equipos.**
- **Zonas administrativas.**
- **Zonas de duchas, lavabos, limpieza personal, etc.**
- **Espacio para archivo.**
- **Zonas de recogida, almacenamiento y evacuación de residuos.**
- **Mantenimiento de todos los registros.**

## APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS

- **Diseño apropiado.**
- **Capacidad adecuada y suficiente.**
- **Adecuada colocación.**
- **Revisarse periódicamente.**
- **Limpiarse periódicamente.**
- **Mantenerse periódicamente.**
- **Comprobar, calibrar y normalizar.**
- **Disponer de SOP's :**
  - **Mantenimiento de aparatos.**
  - **Limpieza de aparatos.**
  - **Calibración de aparatos.**
  - **Preparación de soluciones.**
- **Persona responsable por aparato.**
- **Mantenimiento de todos los registros.**
- **Aparatos y materiales no interfieran con las sustancias o los sistemas experimentales.**
- **Etiquetado de reactivos y soluciones :**
  - **Identificación.**
  - **Riqueza y concentración.**
  - **Fecha de preparación.**
  - **Fecha de caducidad.**
  - **Condiciones de su almacenamiento.**

## SISTEMAS EXPERIMENTALES

### 1.- Físicos y Químicos

### 2.- Biológicos :

- Condiciones apropiadas de alojamiento, manipulación, cuidado y mantenimiento de los sistemas experimentales.
- Cumplir legislaciones vigentes respecto a las condiciones.
- Observar estado de salud animales.
- Período de aclimatación.
- Identificación de los animales.
- Separación de especies.
- Limpieza del material usado.
- Análisis de pienso y agua periódicamente.
- Control del material (viruta, botella, etc.).
- Sacrificio de forma humanitaria.
- Registros de llegada.
- Disponer de SOP's:
  - . Alojamiento.
  - . Manipulación.
  - . Aclimatación.
  - . Cuidado.
  - . Observación.
  - . Identificación.
  - . Recepción.
  - . Recogida y manipulación de especímenes.



## **SUSTANCIAS A ENSAYAR Y DE REFERENCIA**

- **Registros de:**
  - **Caracterización sustancias.**
  - **Fecha recepción.**
  - **Cantidades recibidas.**
  - **Cantidades utilizadas.**
  
- **Disponer SOP's de:**
  - **Recepción.**
  - **Manipulación.**
  - **Muestreo.**
  - **Almacenamiento.**
  - **Identificación.**
  
- **Control homogeneidad.**
  
- **Control estabilidad.**
  
- **Correcto etiquetado.**
  
- **Correcta identificación.**
  
- **Conocer la identidad de cada lote.**
  
- **Conocer estabilidad en las condiciones de almacenamiento.**
  
- **Conocer estabilidad en las condiciones del estudio.**
  
- **Conservar muestras de cada lote.**

## **PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (SOP's)**

- **SOP's escritos y aprobados.**
  
- **Autorización por escrito de los cambios.**
  
- **Disponibilidad de los SOP's en las áreas de trabajo.**
  
- **SOP's mínimos a realizar:**
  - **Sustancias a ensayar y de referencia.**
  - **Aparatos y reactivos.**
  - **Obtención de datos.**
  - **Elaboración de informes.**
  - **Archivo.**
  - **Sistemas experimentales (animales).**
  - **Procedimientos de Garantía de Calidad.**
  - **Medidas de higiene y seguridad.**
  - **Técnicas individuales del laboratorio.**
  - **Ordenador.**
  - **Validación.**

## REALIZACION DEL ESTUDIO

### Protocolos

- Cada estudio debe tener su protocolo.
- Protocolo se archiva como "dato primario".
- Autorización por escrito de los cambios o revisiones.
- Contenido mínimo:
  - Título.
  - Objetivo y naturaleza del estudio.
  - Identificación de las sustancias a ensayar y de referencia.
  - Nombre y dirección del centro experimental.
  - Nombre y dirección del promotor.
  - Nombre y dirección del Director del Estudio.
  - Firma y fecha del Director del Estudio y Promotor.
  - Fecha de comienzo y finalización del ensayo.
  - Justificación de los sistemas experimentales empleados.
  - Características de los sistemas experimentales.
  - Procedimiento de identificación de los sistemas experimentales.
  - Método y justificación de la vía de administración.
  - Niveles de dosificación. Frecuencia y duración.
  - Tipo y frecuencia de tests a realizar.
  - Métodos estadísticos empleados.
  - Lista de registros a conservar.
  - Descripción e identificación de las dietas. (Límites contaminantes).
  - Documentar cambios del protocolo.

## **Realización del Estudio**

- **Unica identificación por estudio.**
- **Realización según protocolo.**
- **Correcta identificación de los especímenes.**
- **Muestras para patólogo.**
- **Correcta toma de datos: directa, rápida, exacta y legible.**
- **Fechar y firmar los datos obtenidos.**
- **Cambio de datos, claros: justificación. fecha y firma.**
- **Entrada de datos a ordenador: fecha, hora, nombre persona y firma.**

## **INFORME FINAL**

- **Para cada estudio debe prepararse un informe.**
- **Fecha y firma del Director del Estudio.**
- **Fecha y firma de otros científicos.**
- **Correcciones mediante enmiendas.**

■ **Datos mínimos a incluir en un informe:**

- **Respecto a la identificación del estudio y de las sustancias**
  - . **Descripción del título.**
  - . **Identificación de la sustancia a ensayar.**
  - . **Identificación de la sustancia de referencia.**
  - . **Características de las sustancias a ensayar (pureza, estabilidad y homogeneidad).**
  - . **Estabilidad de los productos según condiciones de administración.**
  
- **Respecto al centro experimental:**
  - . **Nombre y dirección.**
  - . **Nombre del Director del Estudio.**
  - . **Nombre de otros científicos.**
  
- **Respecto a las fechas:**
  - . **Fechas de inicio y finalización del estudio.**
  - . **Fecha preparación informe final.**

- **Informes:**
  - . **Informe de la Unidad de Garantía de Calidad.**
  - . **Enmiendas al informe.**
  - . **Bibliografía.**
- **Respecto a materiales y métodos:**
  - . **Descripción de los mismos.**
  - . **Localización y almacenamiento de los "datos primarios".**
  - . **Descripción de los sistemas experimentales usados.**
  - . **Descripción de dosis, vía de administración y duración.**
- **Resultados:**
  - . **Resumen.**
  - . **Información y datos requeridos en protocolo.**
  - . **Evaluación, discusión y conclusiones.**
  - . **Cálculos y métodos estadísticos.**
  - . **Uso de unidades internacionales.**
  - . **Descripción efectos adversos si los hubiera habido.**
- **Archivos:**
  - . **Lugar de archivo de las muestras, especímenes, datos primarios e informe final.**

## ARCHIVOS

- **Correcto almacenamiento de:**
  - **Protocolos.**
  - **Datos primarios.**
  - **Informes finales.**
  - **Informes de inspecciones.**
  - **Muestras y especímenes.**
  
- **Fácil recuperación.**
  
- **Seguro.**
  
- **Unica persona responsable.**
  
- **Identificación clara de la posición de los archivos.**
  
- **Tiempo de conservación, según legislación.**
  
- **Documentos a conservar en el archivo:**
  - **Protocolos, datos primarios, muestras, especímenes e informe final.**
  - **Informes inspecciones de Q.A.U.**
  - **Informes mantenimiento y calibrado del equipo.**
  - **SOP's originales.**



**Programa de Garantía de Calidad:**

**Funciones y responsabilidades.**

**Diferencia respecto a Control de  
Calidad**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

**DEFINICION DE GARANTIA DE CALIDAD**  
**según la "ORANGE GUIDE"**

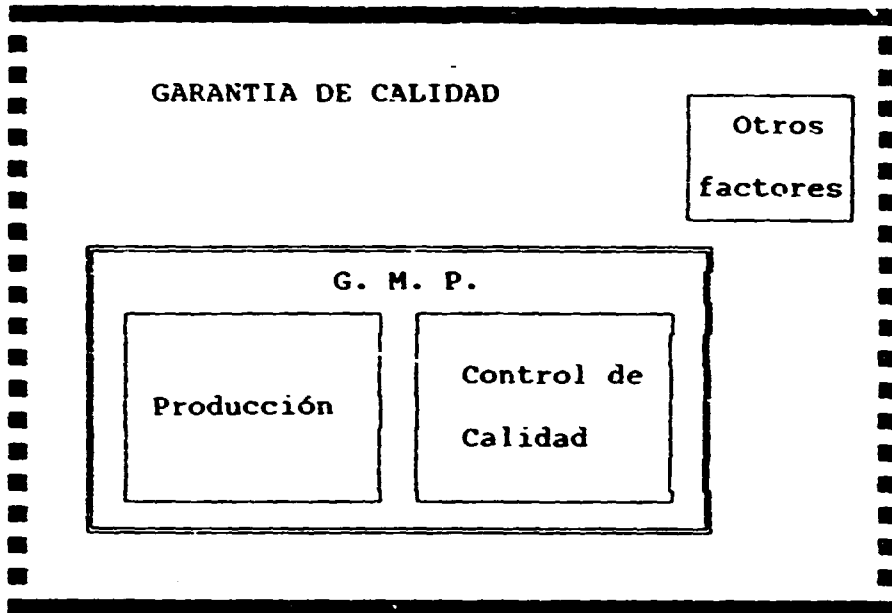
**Es la suma total de las disposiciones formales formuladas con la finalidad de asegurar que la calidad de los productos, corresponde al uso a que se les destina. Consiste en GMP con factores adicionales no incluidos dentro del ámbito de esta guía (ej. diseño original del producto y su desarrollo)**

## **DEFINICION DE GARANTIA DE CALIDAD**

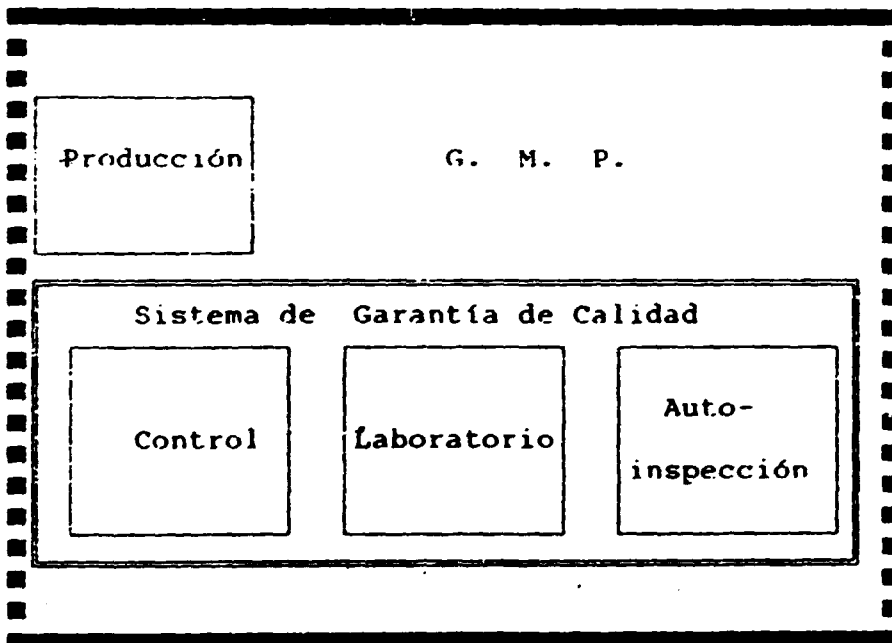
### **según la "GUIA VERDE"**

**Cada establecimiento farmacéutico debe poner en práctica un conjunto de medidas con la finalidad de garantizar la calidad de su producción y debe formular todas las disposiciones necesarias para asegurar que los medicamentos fabricados ofrecen la calidad que corresponde al uso a que se destinan.**

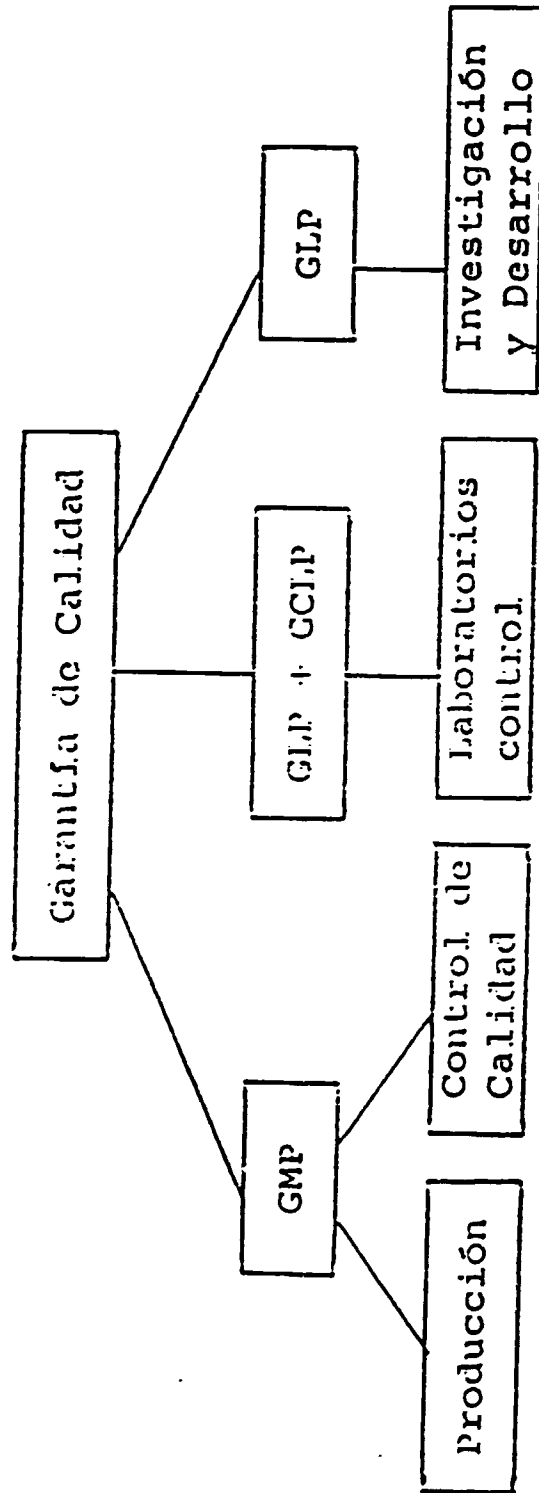
**La Garantía de Calidad debe ser la responsabilidad de una o varias personas, según el tamaño de la empresa. Incluye control de calidad, laboratorio de control y autoinspección.**



INGLATERRA (ORANGE GUIDE)



FRANCIA (Guía verde)



La GARANTIA DE CALIDAD depende principalmente de la documentación generada durante el ensayo.

Objetivos:

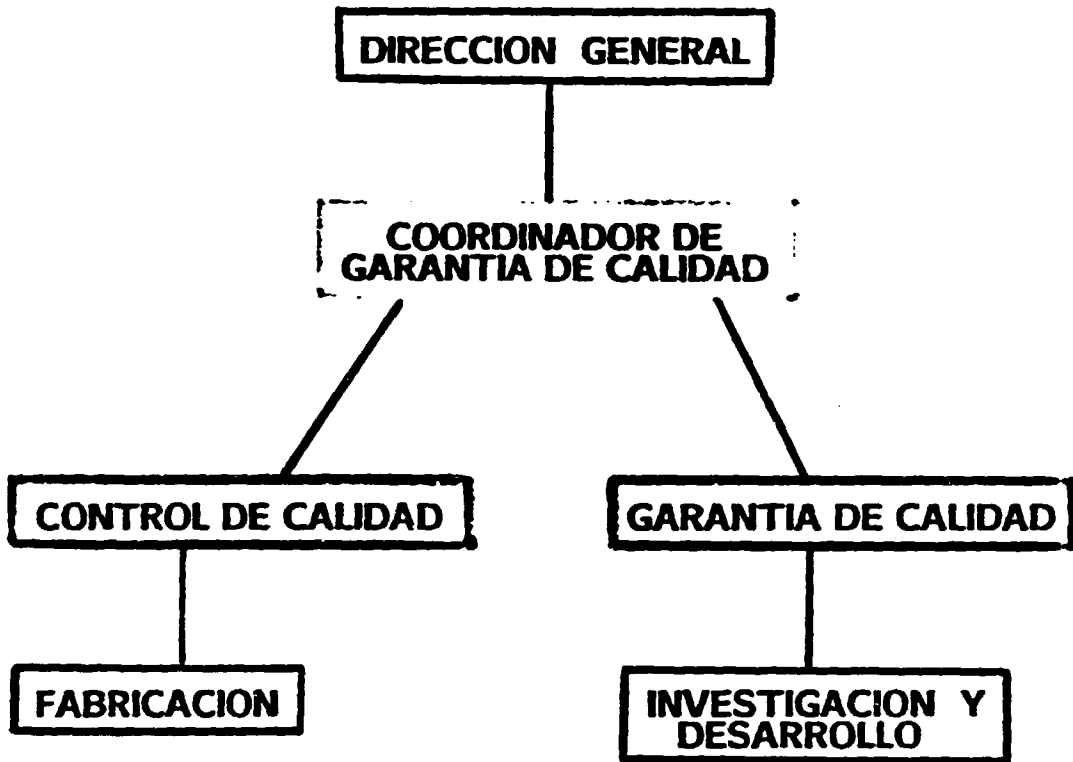
1. Demostrar que las operaciones de control de calidad han sido llevadas a cabo.
2. Asegurar la veracidad de los datos.
3. Asegurarse de que se puede seguir fácilmente la evolución de los datos.
4. Demostrar que se han tomado precauciones frente a la posibilidad de falsificación o errores de los datos.

## **CONTROL DE CALIDAD**

**Sistema planificado de actividades  
cuyo propósito es  
proporcionar un producto de calidad**

## **GARANTIA DE CALIDAD**

**Sistema planificado de actividades  
cuyo propósito es  
asegurar que el programa de  
control de calidad  
es actualmente efectivo**





## **PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD**

**El sistema de control interno que permite  
verificar y asegurar  
que los Estudios se realizan conforme a los  
Principios de las  
Buenas Prácticas de Laboratorio**

OBJETIVO DE UN  
PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD

FIJAR EL MECANISMO POR EL CUAL,  
DIRECCION GENERAL TENGA LA  
SEGURIDAD DE QUE LOS ESTUDIOS  
QUE SE REALIZAN EN EL  
LABORATORIO  
SE ESTAN LLEVANDO A CABO DE  
FORMA QUE ASEGUREN  
LA CALIDAD E INTEGRIDAD  
DE LOS DATOS  
POR ELLOS GENERADOS

FINALIDAD DEL PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD

Asegurarse de que todos los datos obtenidos son de alta calidad y por tanto son el resultado de emplear unas técnicas experimentales o analíticas,

seguras,

reproducibles,

fidedignas y

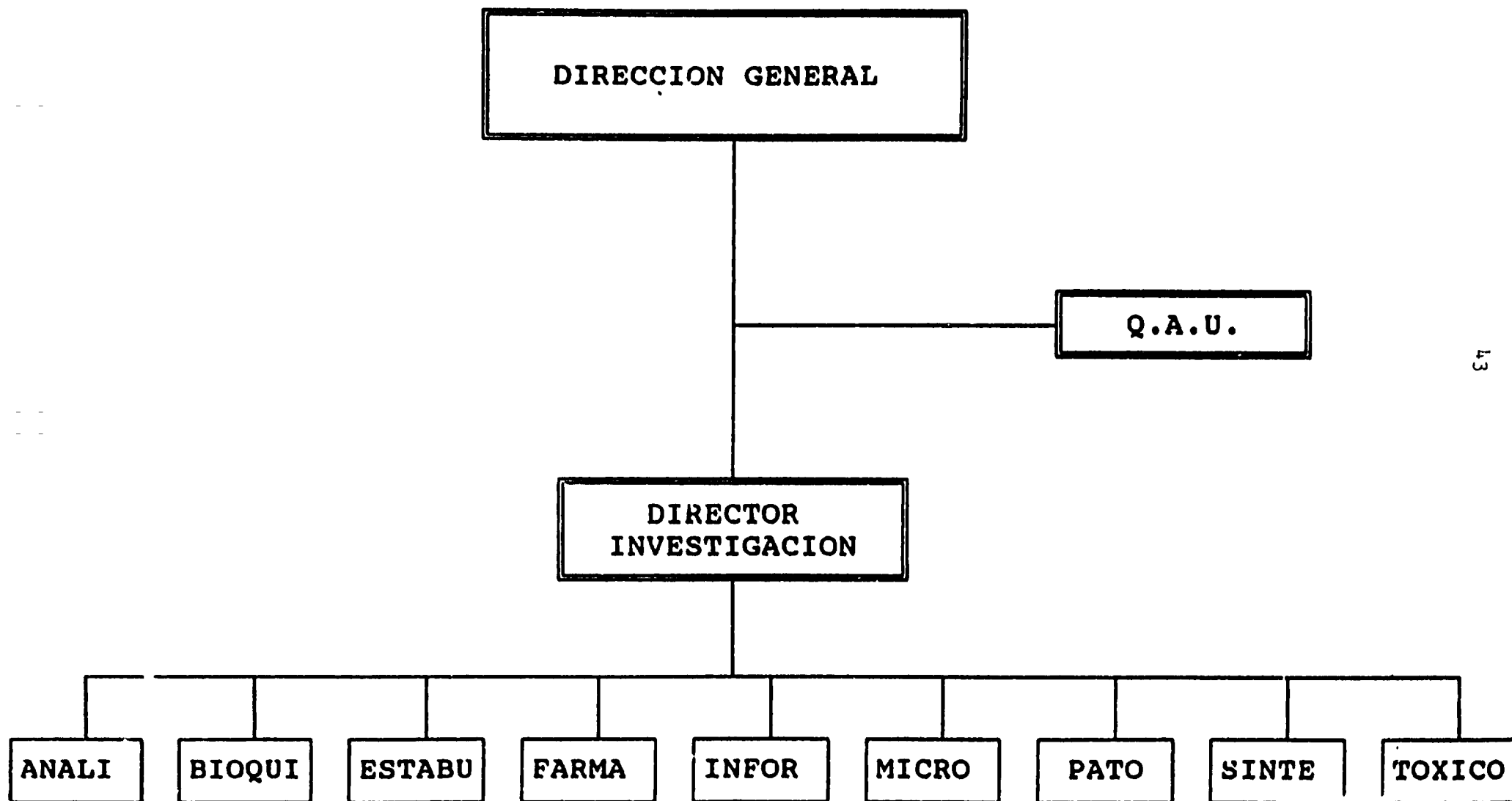
adecuadas,

para la finalidad a las cuales se han destinado.

## **PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD**

### **1.- Generalidades**

- **El laboratorio deberá contar con un Programa de Garantía de Calidad apoyado en documentos, que permita asegurar que los Estudios se realizan conforme a las normas GLP's.**
- **El QAU estará formado por una o más personas nombradas por Dirección y directamente responsables ante ella.**
- **Estas personas no deberán participar en la realización del estudio que garantizan.**
- **Estas personas deberán comunicar todas sus observaciones, por escrito, directamente a la Dirección del Laboratorio y al Director del Estudio.**



## **PROGRAMA DE GARANTIA DE CALIDAD (Continuación)**

### **2.- Responsabilidades del personal de QAU**

- **Asegurarse que protocolos y SOP's están a disposición del personal.**
- **Asegurarse de que se cumplen los protocolos y SOP's.**
- **Disponer del plan de trabajo.**
- **Realizar inspecciones periódicas al Laboratorio.**
- **Realizar inspecciones durante la realización del estudio.**
- **Realizar informes de las inspecciones.**
- **Informar a Dirección de las desviaciones no autorizadas del protocolo y SOP's.**
- **Revisión de los informes finales.**
- **Redactar y firmar una "declaración" que ha de incluirse en el informe final.**
- **Escribir SOP's de la Unidad de Garantía de Calidad.**

## **PNT DE LA UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD**

### ■ **Unidad de Garantía de Calidad**

#### **Areas de responsabilidad**

#### **Funciones**

#### **Responsabilidades**

- Registros:**
- **Relación de estudios**
  - **Programa de inspecciones**
  - **Formulario chequeo protocolos**
  - **Formulario chequeo informe**
  - **Formulario chequeo datos primarios, etc.**

**PNT DE LA UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD (Continuación)**

- **Inspecciones en la fase inicial**
  - **Protocolo**
  - **Documentación general**
  - **Procedimientos de inspección**



## **PNT DE LA UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD (Continuación)**

- **Inspecciones durante el estudio**

### **Procedimiento de inspección**

#### **Fases a inspeccionar:**

- **Procedimientos de pesada**
- **Preparación dietas**
- **Administración**
- **Equipamientos**
- **Recogida de muestras**
- **Procedimientos especiales**
- **HPLC: curva calibración, patrones, control de calidad, etc.**
- **Análisis clínicos**
- **Patología, etc.**

**PNT DE LA UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD (Continuación)**

- **Revisión informe final**
  - **Procedimiento de revisión de datos**
  - **Auditoría del informe final**
  - **Distribución**
  - **Informe del la UGC**
  - **Archivo**

**PNT DE LA UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD (Continuación)**

- **Inspecciones generales**
  - **Areas o departamentos**
  - **Frecuencia de inspecciones**
  - **Procedimientos de inspección**

**FUNCIONES DE LA**  
**UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD**

- 1. Prevención**
- 2. Evaluación**
- 3. Corrección**

## OBJETIVOS DE UNA INSPECCION

- **Disponer de Protocolo y addendums aprobados**
- **Disponibilidad de los PNT**
- **Conocimiento de los PNT por el personal**
- **Seguimiento de los procedimientos**
- **Documentar desviación PNT**
- **Correcta toma de datos**
- **Disponer de adecuadas instalaciones**
- **Calibración y mantenimiento aparatos**
- **Correcta identificación y archivo de muestras**
- **Personal entrenado y adecuado**

PROCEDIMIENTO DE INSPECCION

- \* Determinar la persona responsable en ese momento e informarla de que se pretende llevar a cabo una inspección.
- \* Utilizar los procedimientos adecuados para penetrar en la correspondiente área.
- \* Al entrar, determinar el trabajo que se está efectuando y el personal que lo hace.
- \* Comprobar que los PNT están disponibles dentro de dicha área.
- \* Comprobar que los registros que se toman corresponden al protocolo inspeccionado y que éstos se mantienen adecuadamente.
- \* Comprobar que se sigue lo establecido en los PNT
- \* Comprobar que el personal implicado en el estudio ha sido adecuadamente entrenado en su trabajo.  
(revisión del TRAINING)
- \* Comprobar los registros de mantenimiento y calibración de los aparatos.
- \* etc., etc., .....

**LAS INSPECCIONES DEBEN REALIZARSE**  
**A INTERVALOS ADECUADOS A FIN DE ASEGURAR**  
**LA VERACIDAD DEL ESTUDIO**

**AUDITORIA DEL INFORME FINAL**

- **El informe se ajusta al Protocolo**
- **Información de las desviaciones**
- **Cumplimiento de las BPL**
- **Coherencia**
- **Los datos primarios son completos y correctos**



## **RESPONSABILIDADES DE LA UGC FRENTE A DIRECCION**

### ■ **DOCUMENTACION**

**Protocolo**

**"Master schedule"**

**PNT de la UGC**

### ■ **INSPECCIONES**

**Planificación y registro**

**Objetivo**

**Tipos:**

- **inicio del estudio (Protocolo)**
- **durante el estudio**
- **general instalaciones**

### ■ **AUDITORIA DEL INFORME FINAL**

**Table 1**

<b>Activity</b>	<b>Capacity of the QAU</b>
Audits of study protocols	5%
Inspections of the studies	10%
Audits of final reports	50%
Inspections of facilities	5%
Training, information	10%
General, others	15%
Management and control	5%
	<hr/>
	100%

REQUISITOS DEL PERSONAL DE  
GARANTIA DE CALIDAD

- \* Conocimientos generales científicos y técnicos
- \* Razonador
- \* Adaptable y flexible
- \* Diplomático
- \* Que le guste trabajar en equipo
- \* Saber escuchar
- \* Buen orador
- \* Instructor / Profesor
- \* Confidente: Profesionalmente y personalmente
- \* Buen negociador
- \* Objetivo
- \* Sentido del humor

## Personal

### Responsabilidades de Dirección y del Director del Estudio.

Documentación del personal:  
C.V., job description y training

Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994

ORGANIZACION Y PERSONAL  
DEL LABORATORIO

- \* RESPONSABILIDADES DE DIRECCION DEL LABORATORIO
- \* RESPONSABILIDADES DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO
- \* RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

## RESPONSABILIDADES DE DIRECCION DEL LABORATORIO

- Asegurar de que se cumplan los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio en el Centro.
- Disponer de personal cualificado, instalaciones, equipos, aparatos y materiales adecuados.
- Mantener archivada la documentación de todo el personal.
- Asegurar que el personal comprenda sus funciones, y si es necesario, formarle para las mismas.
- Asegurar el cumplimiento de las normas de seguridad e higiene, conforme a la legislación vigente.
- Asegurar el establecimiento y cumplimiento de los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- Asegurar que existe un programa de Garantía de Calidad y designarle el personal adecuado.

RESPONSABILIDADES DE  
DIRECCION DEL LABORATORIO  
(Cont.)

- Aprobar el Protocolo.
- Asegurar que cualquier modificación del Protocolo esté aprobada y quede registrada.
- Conservar copias de todos los Protocolos.
- Mantener un archivo cronológico de todos los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- Garantizar que se dispone de personal suficiente para la realización puntual y correcta de cada ensayo.
- Designar un Director de Estudio para cada ensayo
- Garantizar que sea designada una persona como responsable de la gestión de los archivos.

## RESPONSABILIDADES DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO

- Conducción del estudio.
- Aprobar el Protocolo.
- Asegurar que se cumplan los Procedimientos especificados en el Protocolo.
- Aprobar y razonar los cambios del Protocolo.
- Notificación de las circunstancias imprevistas durante el estudio.
- Asegurar el registro de todos los datos obtenidos.
- Fechar y firmar el informe final.
- Asegurar que al término del estudio todo el material sea debidamente archivado.



## RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

- \* PRECAUCIONES DE SALUD Y SANITARIAS, PARA EVITAR CONTAMINACIONES
- \* LLEVAR ROPA ADECUADA PARA EL ESTUDIO
- \* REALIZAR EL TRABAJO CON SEGURIDAD
- \* MANIPULAR LOS PRODUCTOS CON PRECAUCION
- \* EXCLUSION DE LOS TRABAJOS EN CASO DE ENFERMEDAD, ESPECIALMENTE SI PUEDE TENER EFECTOS ADVERSOS SOBRE EL ESTUDIO
- \* CONOCER EL CONTENIDO DE LOS PNT
- \* SEGUIR LO ESPECIFICADO EN EL PROTOCOLO

PERSONAL (GLP's)

.....

- \* "El Laboratorio deberá disponer de personal cualificado, instalaciones , equipos, aparatos y materiales adecuados"
  
- \* "Dirección deberá mantener archivada la documentación relativa a la titulación, capacitación y experiencia y a la descripción del puesto de trabajo, de todas las personas de nivel científico, técnico y laboral"

.....

## Documentos PERSONAL

- \* Curriculum vitae
- \* Descripción del trabajo (Job description)
- \* Programa de entrenamiento o training

## CURRICULUM VITAE

- Nombre y apellidos
- Datos personales (dirección, teléfono, etc.)
- Formación básica
- Títulos académicos
- Becas
- Actividades profesionales
- Asociaciones científicas
- Cursos de post-graduado
- Idiomas
- Comunicaciones
- Publicaciones
- Otros

DESCRIPCION DEL PUESTO DE TRABAJO  
(JOB DESCRIPTION)

- DATOS PERSONALES
- CARGO QUE OCUPA
- DESCRIPCION DEL CARGO
- DEPARTAMENTO
- SECCION
- DE QUIEN DEPENDE
- CUALES SON SUS FUNCIONES BASICAS
- RESPONSABILIDADES
- OBLIGACIONES
- CARGOS QUE OCUPAN LAS PERSONAS A LAS QUE SUPERVISA
- DEPARTAMENTOS O AREAS CON LAS QUE ESTA RELACIONADO
- RELACIONES LABORALES CON EL EXTERIOR
- FINALIZA CON FIRMA, VºBº DEL DIRECTOR DE INVESTIGACION O DIRECCION DE PERSONAL Y FECHA

**PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO DEL PERSONAL**

BUP/PER/003

**Certificado interno de aptitud**

Nombre:

Departamento:

Cargo que ocupa:

Fecha de inicio:

PROCEDIMIENTO	SOP's referencia	CALIFICACION							
		Nivel	Firma Fecha	Nivel	Firma Fecha	Nivel	Firma Fecha	Nivel	Firma Fecha
U o de balanzas									
Preparación de soluciones y suspensiones									
Etiquetado de recipientes									
Medición de pH									
Cumplimentación de formularios									
Recogida de datos									
Limpieza del material y del entorno de trabajo									

## **SEGUIMIENTO PERSONAL**

### **# SUFICIENTE FORMACION, ENTRENAMIENTO Y EXPERIENCIA**

- \* Revisar el nivel de preparación**
- \* Establecer SOP's que faciliten la correcta realización de los trabajos rutinarios.**
- \* Potenciar la adquisición de conocimientos (Charlas, cursos, revistas, etc.)**

### **# SUFICIENTE PERSONAL PARA REALIZAR LOS ENSAYOS**

- \* Adecuar personal al trabajo, o**
- \* Adecuar trabajo al personal**

## **SEGUIMIENTO PERSONAL (cont.)**

### **# INFORMAR DE LAS ENFERMEDADES QUE PADEZCAN**

- \* Riesgos para los animales**
- \* Mejor control sanitario del personal  
(Uso mascarillas, guantes, etc.)**
- \* Programa de control**
- \* Medidas a tomar en caso de mordeduras  
y otras heridas**
- \* Registro escrito de accidentes**
- \* Planes preventivos de vacunación según  
riesgos**



## **SEGUIMIENTO PERSONAL (cont.)**

### **# MEDIDAS DE HIGIENE Y SANITARIAS QUE EVITEN LA CONTAMINACION DE LOS ANIMALES**

- \* Establecer o revisar normas de higiene**
  - Lavado de las manos**
  - Ducha**
  - Prohibición de comer, beber y fumar**
  
- \* Utilización vestuario adecuado**
  - Suministrarlo**
  - Exigir su utilización**
  - Código de colores para distintas áreas**
  - Determinar:**
    - Frecuencia del cambio**
    - Método de lavado / esterilización**

DEPARTAMENTOPrograma de entrenamiento del Personal

## 1. Introducción a la empresa:

- \* Organigrama del centro
- \* Ejemplar del reglamento interno de la Compañía
- \* Índice de todos los PNT existentes en el centro
- \* Resumen del funcionamiento y cometido del Dpto. en cuestión
- \* Ejemplares de los PNT de dicho Dpto.
- \* Ejemplares de los procedimientos y normas de seguridad e higiene de la Compañía

## 2. Resumen de los Principios de las BPL

## 3. Resumen de los estudios realizados en el Dpto.

## 4. Observación general de varios procedimientos

## 5. Preparación técnicas (pesadas, etiqueta, toma de datos, etc...)

## 6. Aprendizaje técnicas específicas del Dpto.

**Instrumentación:**

**Documentación, mantenimiento,  
calibración, etc.**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

## **APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS**

- **Diseño apropiado.**
- **Capacidad adecuada y suficiente.**
- **Adecuada colocación.**
- **Revisarse periódicamente.**
- **Limpiarse periódicamente.**
- **Mantenerse periódicamente.**
- **Comprobar, calibrar y normalizar.**
- **Disponer de SOP's :**
  - **Mantenimiento de aparatos.**
  - **Limpieza de aparatos.**
  - **Calibración de aparatos.**
  - **Preparación de soluciones.**
- **Persona responsable por aparato.**
- **Mantenimiento de todos los registros.**
- **Aparatos y materiales no interfieran con las sustancias o los sistemas experimentales.**
- **Etiquetado de reactivos y soluciones:**
  - **Identificación.**
  - **Riqueza y concentración.**
  - **Fecha de preparación.**
  - **Fecha de caducidad.**
  - **Condiciones de su almacenamiento.**



**BALANCE-INSTRUMENT RECORD / REGISTRO BALANZA-INSTRUMENTO**

Department/Departamento

Manufacturer/Fabncante

Type/Modelo

Balance-Instrument No./N ° Balanza-Instrumento

Location/Ubicacion

Date Checked Initially/Fecna Comprobacion inicial /

Issued Balance Check Weight Book/Libro de Comprobacion de las Pesadas Expedido

Responsible Person/Persona Responsable

Instrument & Log Checked in Sites/Instrumento y Libreta Comprobados en

Records Checked/Registros Comprobados

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## CONTROL DE INSTRUMENTOS

<u>Instrumentos</u>	<u>Control</u>	<u>Método</u>
Frigoríficos	Diario	Registro o term. máx.-mín.
Congeladores	Diario	Registro o term. máx.-mín.
Baños de agua	Diario	Termómetro
Centrífugas	Trimestral	Fototaquímetro o taquímetro
Columnas HPLC	Diario	Núm. de inyectadas
Cabinas de flujo laminar	Trimestral	Anemómetro (vel. del aire)
Estufas cultivo	Diariamente	Registro o term. máx.-mín.



## REGISTRO DE TEMPERATURAS

 Neveras: 

 Congeladores: 

No. : \_\_\_\_\_

Mes : \_\_\_\_\_

Sala No. : \_\_\_\_\_

Año : \_\_\_\_\_

Día	Hora	T <sup>2</sup> C	T <sub>máx</sub>	T <sub>mín</sub>	Técnico	Observaciones
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						





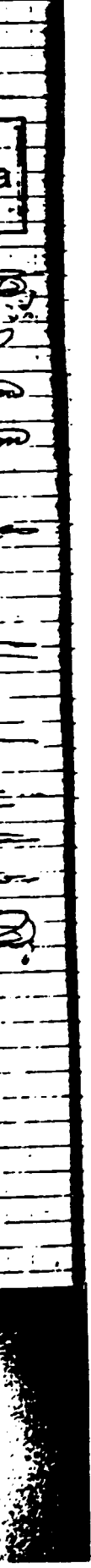
**COMPROBACIONES DE CALIBRACION SUGERIDAS**  
**PARA INSTRUMENTOS COMUNES DE LABORATORIO**

<b><u>Instrumento</u></b>	<b><u>Calibración</u></b>
<b>Espectrofotómetro (UV/VIS)</b>	<b>Mensualmente</b>
<b>Espectrofotómetro (IR)</b>	<b>Trimestralmente</b>
<b>Aparatos de punto de fusión</b>	<b>Trimestralmente</b>
<b>Refractómetro</b>	<b>Cada seis meses</b>
<b>Espectrofluorómetro</b>	<b>Cada seis meses</b>
<b>Cromatógrafo de gases</b>	<b>Según desgaste de la columna</b>
<b>Balanza analítica</b>	<b>Diariamente y 2 veces año mantenimiento</b>
<b>Peachímetro</b>	<b>Diariamente</b>

E00010

Fecha	CONTROL		Observaciones	Firma
	(pesa de 100 g.)			
	correcto	incorrecto		

25/ Feb / 87	x		100.003	
26/ Feb / 87	v		100.004	
27. Febrero 87	x		100.004	G. Horgan
2. Marzo 87	x		100.000	G. Horgan
4. Marzo 87	x		100.000	Bruni
5/ Marzo / 87	x		100.002	
6. Marzo - 87	x		100.008	Bruni
9/ Mar 87	v		100.000	
11. Marzo / 87	x		100.005	Bruni
12/ Mar 87	v		100.000	
16/ Mar 87	x		100.000	
18/ Mar 87	v		100.000	
25/ Mar 87	v		100.001	
24. / Mar / 87	x		100.001	



**CONTROL DE**  
 =====

Departamento de \_\_\_\_\_

Marca: \_\_\_\_\_

Modelo: \_\_\_\_\_

N° serie: \_\_\_\_\_

N° identif.: \_\_\_\_\_

Mes: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Día	Horas $\Sigma$	Inyectadas $\Sigma$	Técnico	Observaciones
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				

**Instalaciones, laboratorios, archivo:**

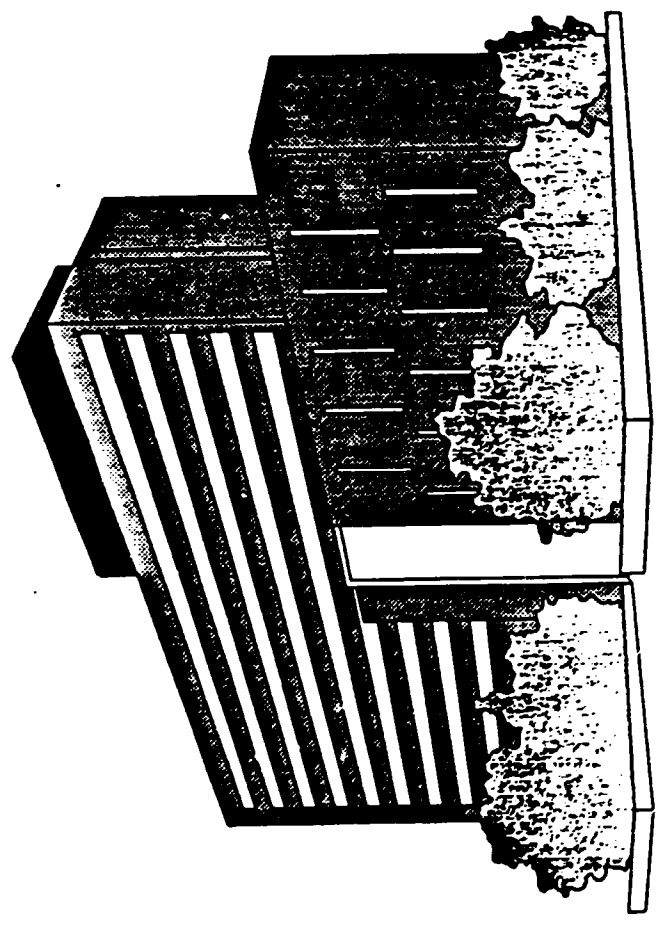
**Mantenimiento y seguridad.**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

## INSTALACIONES EXPERIMENTALES

- **Tamaño, construcción y localización según exigencias del Estudio.**
- **Separación suficiente para las diferentes actividades.**
- **Número suficiente de salas (Estudios separados).**
- **Salas de diagnóstico, tratamiento y control de enfermedades de los Sistemas Experimentales.**
- **Zonas de almacenamiento de material.**
- **Zonas para almacén y manipulación de sustancias.**
- **Zonas de recepción de animales.**
- **Áreas de laboratorio separadas.**
- **Áreas especiales para microorganismos.**
- **Zonas de limpieza, esterilización y mantenimiento de los equipos.**
- **Zonas administrativas.**
- **Zonas de duchas, lavabos, limpieza personal, etc.**
- **Espacio para archivo.**
- **Zonas de recogida, almacenamiento y evacuación de residuos.**
- **Mantenimiento de todos los registros.**

TAMAÑO CONSTRUCCION SITUACION



según las necesidades del Estudio

OPERACIONES  
O ACTIVIDADES

PROYECTOS

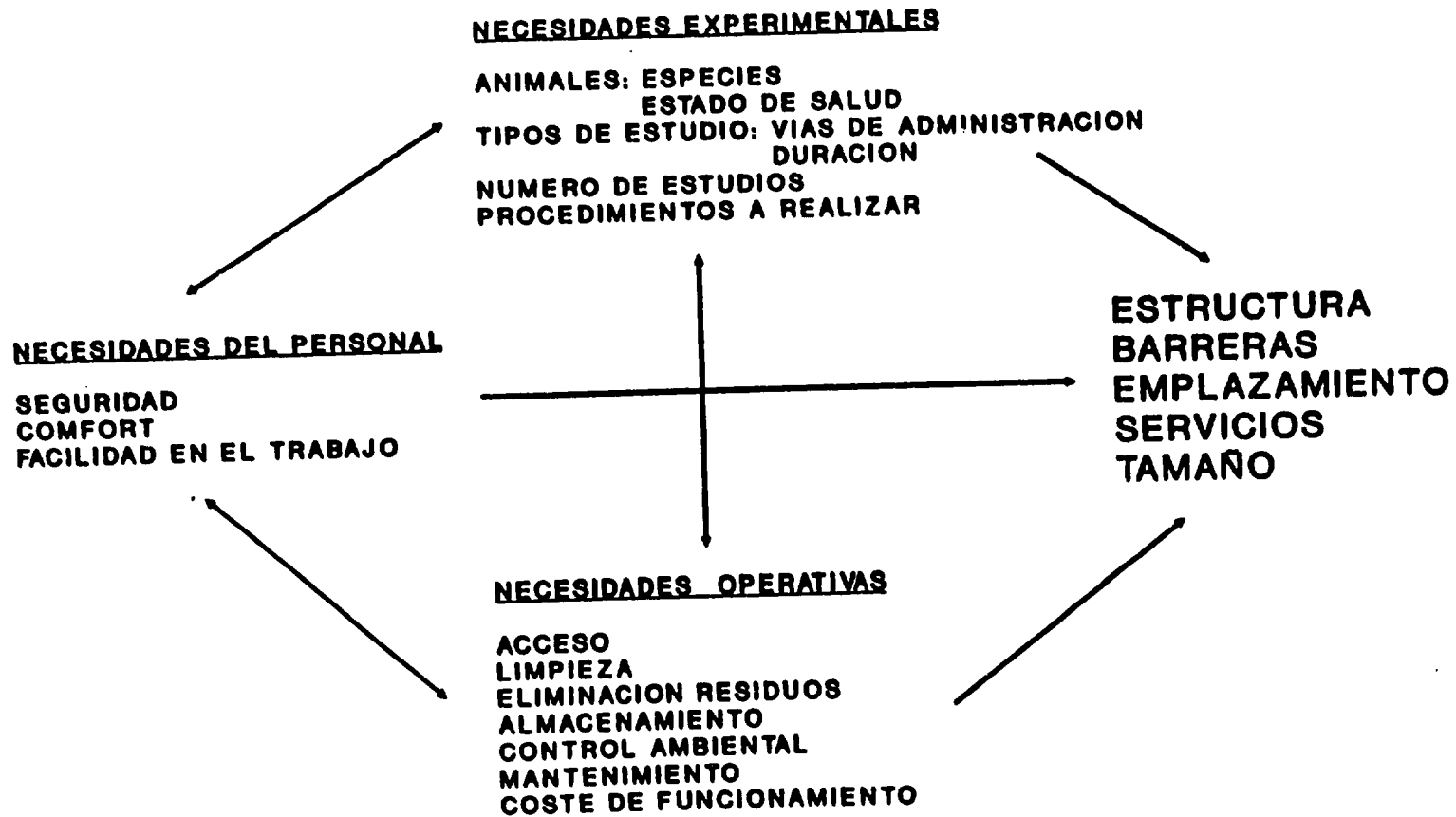
# SEPARACION

PRODUCTOS

ESPECIES

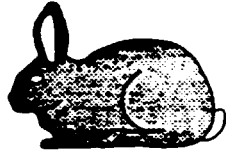


# FACTORES A CONSIDERAR EN EL DISEÑO



**INSTALACIONES**

**SISTEMA EXPERIMENTAL**



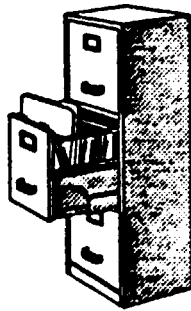
**ELIMINACION DE RESIDUOS**



**MANIPULACION DE SUSTANCIAS DE ENSAYO Y DE REFERENCIA**



**ARCHIVOS**



## **LABORATORIO**

- \* Disponer cada analista de superficie y espacio suficiente para que su trabajo sea eficaz.**
- \* Evitar cualquier tipo de contaminación cruzada.**
- \* Control de manipulación y eliminación de residuos.**
- \* Tener suficiente espacio para el almacenamiento de materias primas y elaboradas.**
- \* Espacio para el almacenamiento de protocolos y demás registros.**
- \* Preverse de medidas de seguridad.**

## **MEDIDAS GENERALES DE SEGURIDAD**

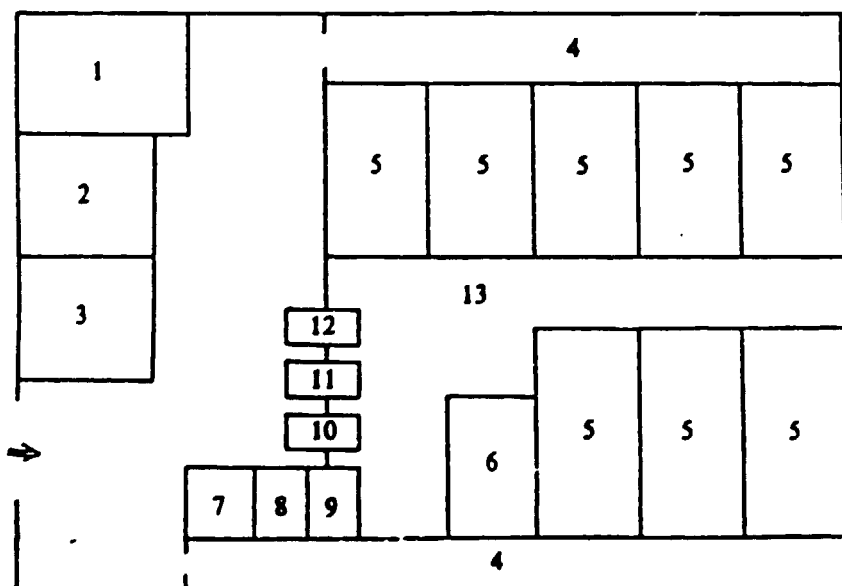
- \* Elementos protectores (esp. ojos)**
- \* Duchas de seguridad y de ojos**
- \* Correcto almacenamiento disolventes**
- \* Seguir normas de eliminación residuos**
- \* Clara identificación prod. tóxicos**
- \* Correcto funcionamiento campanas**
- \* Correcto funcionamiento extintores**
- \* Correcto almacenamiento de gases  
(cadenas bombonas)**
- \* No fumar en zonas de trabajo**
- \* Pipetear con "bulbo" de goma**
- \* Salidas de emergencia claramente  
señaladas**

## **INSTALACIONES PARA LA MANIPULACION DE LOS PRODUCTOS DE ENSAYO Y DE REFERENCIA**

- **AREAS SEPARADAS PARA:**
  - RECEPCION Y ALMACEN
  - ZONA DE PESADA
  - MEZCLA CON VEHICULOS (DIETA, LIQUIDO, ETC)
  - ALMACEN DE MEZCLAS YA PREPARADAS
  - EQUIPOS DE LIMPIEZA
  - OFICINAS
  - VESTUARIOS
  
- **DISEÑADAS DE FORMA QUE:**
  - ESTEN SEPARADAS DE LAS AREAS DE ANIMALES
  - EVITEN CONTAMINACIONES CRUZADAS Y CONFUSIONES
  - MANTENGAN LA IDENTIDAD, CONCENTRACION, PUREZA Y ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE ENSAYO Y SUS MEZCLAS

## INSTALACIONES PARA EL SISTEMA EXPERIMENTAL

- SEPARACION DE ESPECIES Y SISTEMAS EXPERIMENTALES
- SEPARACION DE ESTUDIOS O PROYECTOS
- CUARENTENA
- ALOJAMIENTO RUTINARIO O ESPECIALIZADO
- ALOJAMIENTO PARA ESTUDIOS CON SISTEMAS EXPERIMENTALES O PRODUCTOS PELIGROSOS
- ALOJAMIENTO PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE ANIMALES ENFERMOS O SOSPECHOSOS DE ESTARLO
- ZONAS PARA LA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ELIMINACION DE RESIDUOS O DESECHOS ANIMALES
- ALMACENES: DIETA  
CAMA  
SUMINISTROS  
EQUIPO



- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| 1. Almacén general    | 8. Duchas            |
| 2. Almacén de piensos | 9. Vestuario interno |
| 3. Oficina            | 10. Autoclave        |
| 4. Pasillo sucio      | 11. Tren de lavado   |
| 5. Salas de animales  | 12. SAS              |
| 6. Almacén interno    | 13. Pasillo limpio   |
| 7. Vestuario externo  |                      |

## ARCHIVOS

- **Correcto almacenamiento de:**
  - **Protocolos.**
  - **Datos primarios.**
  - **Informes finales.**
  - **Informes de inspecciones.**
  - **Muestras y especímenes.**
  
- **Fácil recuperación.**
  
- **Seguro.**
  
- **Unica persona responsable.**
  
- **Identificación clara de la posición de los archivos.**
  
- **Tiempo de conservación, según legislación.**
  
- **Documentos a conservar en el archivo:**
  - **Protocolos, datos primarios, muestras, especímenes e informe final.**
  - **Informes inspecciones de Q.A.U.**
  - **Informes mantenimiento y calibrado del equipo.**
  - **SOP's originales.**

## FACTORES A CONSIDERAR EN EL DISEÑO DE UN ARCHIVO

- MATERIAL A ARCHIVAR
- MEDIO UTILIZADO PAR EL REGISTRO DE DATOS
- TIEMPO DE RETENCION
- ACCESO RESTRINGIDO



## MATERIAL ARCHIVAR

### \* DOCUMENTOS:

- Protocolos
- SOPs
- Informes
- Métodos analíticos
- Manuales
- Copias validadas
- Fotografías

### \* DATOS EXPERIMENTALES:

- Bolet. anál. sustancias.
- Estabilidad
- Características lotes
- Manejo animales
- Cond. ambientales salas

### \* REGISTROS DE LA COMPAÑIA:

- Organización
- Planos instalaciones
- Documentación personal
- Inf. inspecciones UGC

MATERIAL ARCHIVAR (cont.)

\* SUSTANCIAS:

- Muestra lotes utilizados  
(Superior a 28 días trat.)

\* ESPECIMENES:

- Tejidos
- Bloques parafina
- Prep. porta-objetos

## ARCHIVO

- **ZONA DISEÑADA Y EQUIPADA PARA ARCHIVO DE:**
  - **PROTOCOLOS**
  - **DATOS PRIMARIOS**
  - **MUESTRAS**
  - **ESPECIMENES**
  - **DOCUMENTACION**
  - **INFORMES FINALES**
  - **INFORMES DE INSPECCION Y AUDITORIAS DE LA UGC**
  
- **OTROS DOCUMENTOS A ARCHIVAR:**
  - **DOCUMENTACION REFERENTE AL PERSONAL:**
    - **CV**
    - **DESCRIPCIONES DE TRABAJO**
    - **REGISTROS DE ENTRENAMIENTO**
  - **REGISTROS DE MANTENIMIENTO Y CALIBRACION DE APARATOS**
  - **ARCHIVO HISTORICO DE PNT**
  - **MASTER SCHEDULE SHEET (FDA)**
  - **MUESTRAS DE LOS PRODUCTOS DE ENSAYO Y REFERENCIA**

## MEDIOS HABITUALES DEL MATERIAL A ARCHIVAR

- **PAPEL:**
  - LIBRETAS DE LABORATORIO
  - FOTOCOPIAS
  - SALIDAS DE IMPRESORA
  - ETC.
  
- **REGISTROS FOTOGRAFICOS:**
  - FOTOGRAFIAS Y NEGATIVOS EN COLOR Y B/N
  - ELECTROMICROGRAFIAS
  - DIAPOSITIVAS
  - RADIOGRAFIAS
  - AUTORADIOGRAFIAS
  - MICROFILM
  - ETC.
  
- **SOPORTES MAGNETICOS**
  - CINTAS
  - FLOPPY DISK
  - DISCO OPTICO
  - ETC.
  
- **ESPECIMENES BIOLÓGICOS**
  
- **PRODUCTOS QUÍMICOS**

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO IDEALES PARA CADA MEDIO

### ▪ PAPEL (BS5454):

- T<sup>a</sup>: 13-18°C
- HR: 55-65%
- AIRE: 6 RENOVACIONES/HORA CON 10% AIRE FRESCO  
FILTRACION DEL 95% DE PARTICULAS >2 $\mu$ m

### ▪ REGISTROS FOTOGRAFICOS (BS5454):

- T<sup>a</sup>: <21°C (BLANCO Y NEGRO)  
< 2°C (COLOR)
- HR: 30-50%
- AIRE: FILTRACION DE ANHIDRIDO SULFUROSO  
PEROXIDOS  
OZONO  
AMONIACO  
VAPORES ACIDOS  
OXIDOS DE NITROGENO

### ▪ SOPORTES MAGNETICOS (BS4783):

- T<sup>a</sup>: <18-22°C
- HR: 35-45%
- EVITAR CONTACTO DIRECTO CON RAYOS SOLARES
- EVITAR CONTACTO CON POLVO
- EVITAR FUENTES MAGNETICAS Y CALORIFICAS
- EVITAR CAMBIOS BRUSCOS DE TEMPERATURA
- ARMARIOS A PRUEBA DE INCENDIO

### ▪ ESPECIMENES BIOLÓGICOS:

- EVITAR CAMBIOS BRUSCOS DE T<sup>a</sup> Y HUMEDAD
- EVITAR TEMPERATURA Y HUMEDAD EXTREMAS

### ▪ PRODUCTOS QUÍMICOS:

- NO OBLIGATORIO EN ARCHIVO CENTRAL
- LAS CONDICIONES DEPENDERAN DE CADA PRODUCTO

## DISEÑO GENERAL DEL ARCHIVO

- PROTECCION CONTRA ROBO Y ACTOS VANDALICOS
- PROTECCION CONTRA INCENDIOS (DETECTORES DE HUMO)
- EXTINTORES DE DIOXIDO DE CARBONO O NO ACUOSOS
- CIRCUITOS ELECTRICOS DE SEGURIDAD
- EVITAR PASO DE CONDUCCIONES DE AGUA
- EVITAR ENTRADA DE LUZ SOLAR DIRECTA
- ESTANTERIAS METALICAS MEJOR QUE LAS DE MADERA
- BARRERAS CONTRA ANIMALES E INSECTOS
- SISTEMAS DE CALEFACCION (SI SON NECESARIOS) POR CONVECCION O BIEN PEQUEÑAS UNIDADES DE AIRE ACONDICINADO
- SALA ADYACENTE PARA CONSULTA

## **INSTALACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO Y ELIMINACION DE RESIDUOS**

- **ALMACENAMIENTO SEGURO**
- **INCINERACION**
- **RECOGIDA POR EMPRESAS ESPECIALIZADAS**
- **RESIDUOS CON ELEVADO RIESGO**
  - **AGENTES INFECCIOSOS**
  - **PRODUCTOS RADIOACTIVOS**
  - **PRODUCTOS TOXICOS**
  - **DISOLVENTES**
  - **ETC.**

## REQUERIMIENTOS MINIMOS ARCHIVO

- \* N o m b r a m i e n t o    p e r s o n a  
  responsable del archivo.
- \* Acceso controlado.
- \* C u e n t e    c o n    s i s t e m a s    d e  
  seguridad
- \* Control condiciones ambientales
- \* Guardar material según GLP.
- \* Localización fácil y rápida.
- \* Control entrada material.
- \* Índice material archivado.
- \* SOP archivo.
- \* Tiempo de archivo



## **INSTALACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO Y ELIMINACION DE RESIDUOS**

- **ALMACENAMIENTO SEGURO**
- **INCINERACION**
- **RECOGIDA POR EMPRESAS ESPECIALIZADAS**
- **RESIDUOS CON ELEVADO RIESGO**
  - **AGENTES INFECCIOSOS**
  - **PRODUCTOS RADIOACTIVOS**
  - **PRODUCTOS TOXICOS**
  - **DISOLVENTES**
  - **ETC.**

**Instalaciones y  
sistemas experimentales (animales)**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

REGLAMENTACION SOBRE ANIMALES LAB.

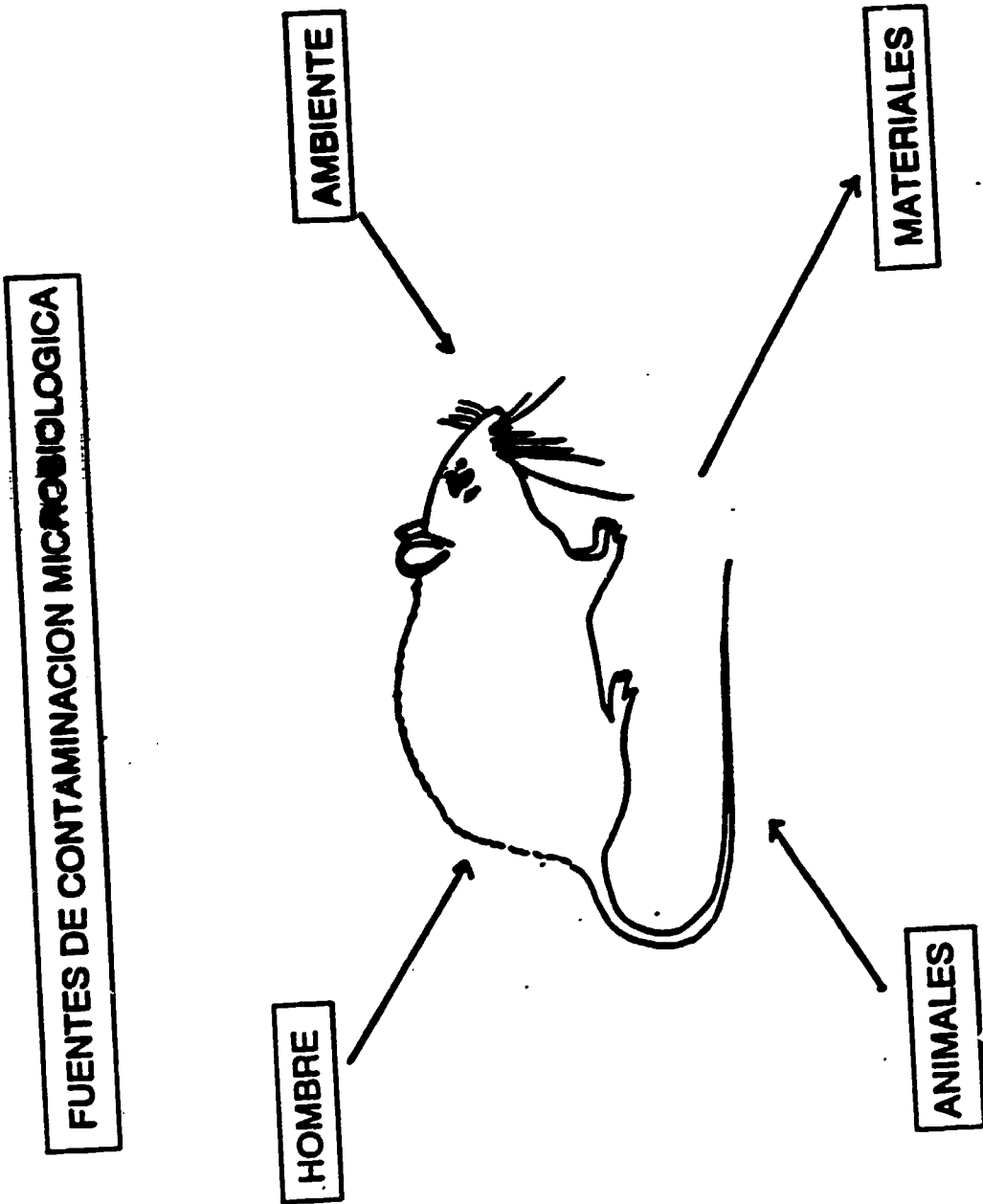
- Año 1876: Inglaterra. Cruelty to Animal Act
- Año 1963: EE.UU.. Guide for Laboratory Animals  
Facilities and Care
- Año 1985: EE.UU. Guide for the Care and Use of  
Laboratory Animals (NIH Guide).
- 24.Nov.1986: Directiva 86/609/CEE .  
Entrada en vigor: 24.Nov.89

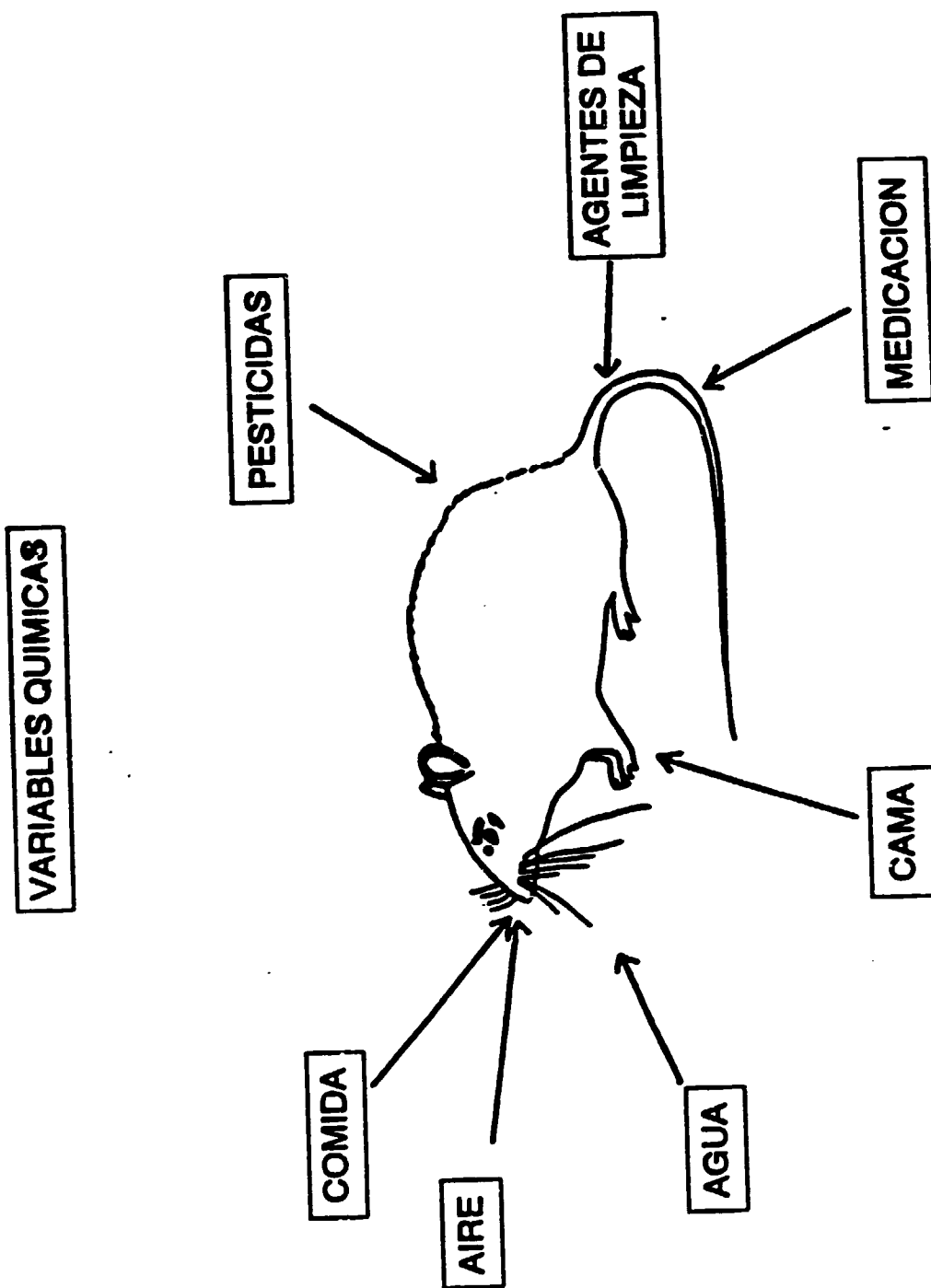
España

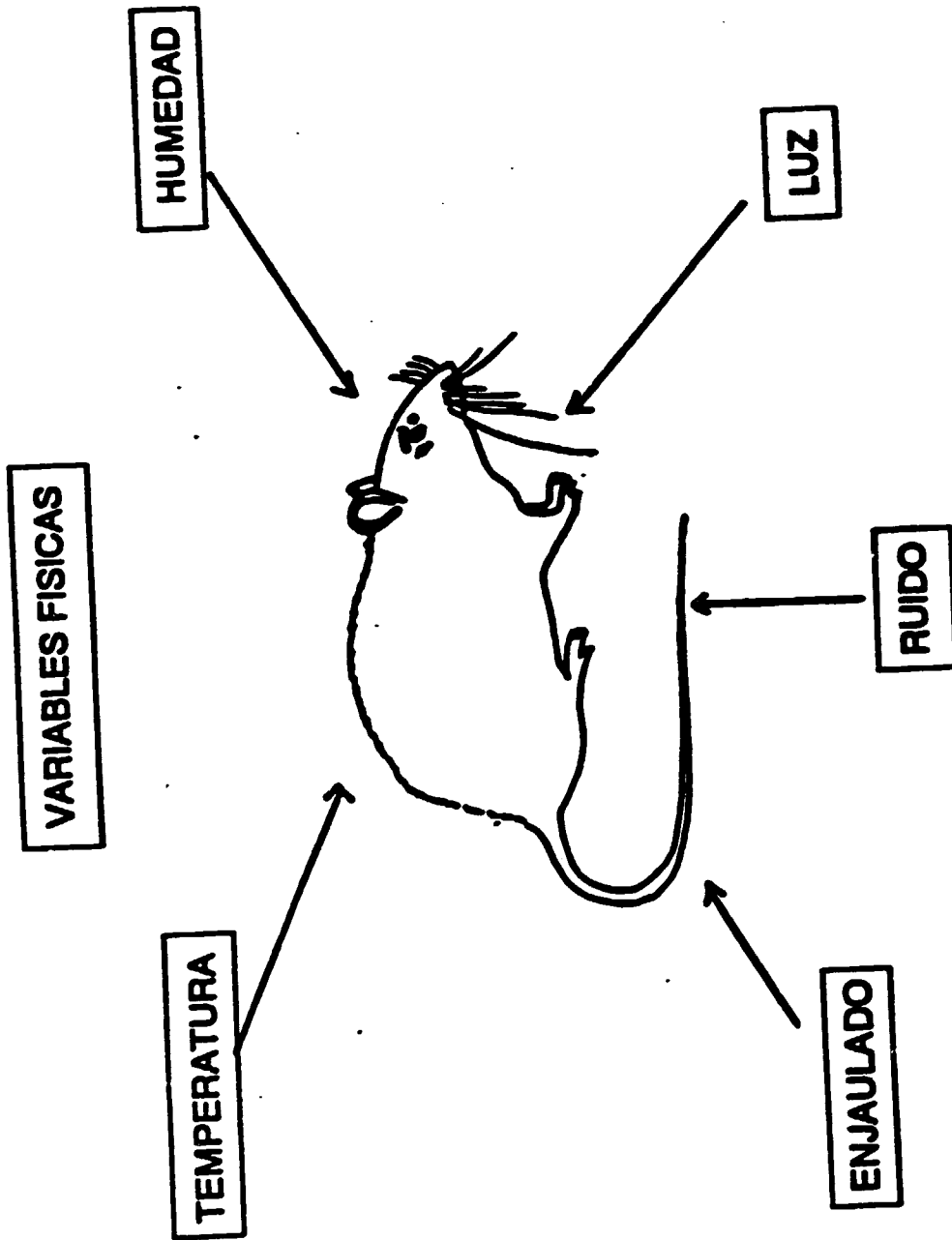
- 14.Marzo.1988: R.D. 223/1988  
Protección de los animales utilizados  
para experimentación y otros fines  
científicos.
- 25.Oct.1990: Ratificación del Convenio Europeo

DIRECTIVA 88/320/CEE

- \* Evitar duplicidad de pruebas
  
- \* Protección animales.  
Complementada con la Directiva 86/609/CEE
  
- \* Reconocimiento mutuo de resultados
  
- \* Reducir número de experimentos







APARATOS

- No interferencia con los animales



## SISTEMAS EXPERIMENTALES

- Condiciones apropiadas de alojamiento, manipulación, cuidado, mantenimiento y transporte de los animales.

*(ap. 1.1.1; 2; 3.3; 3.4) \**

- Cuarentena *(ap. 1.3.3; 3.5; tabla 2) \**

- Aclimatación

- Identificación

- Registros: A la llegada  
Tratamiento (si lo hubiese)

- PNT: Alojamiento  
Alimentación  
Manipulación  
Cuidado

- Aislamiento de animales en caso de enfermedad (antes y durante)

- Análisis pienso y agua *(ap. 3.7; 3.8) \**

- Mantenimiento "cama" *(ap. 3.9) \**

- Limpieza de material *(ap. 3.11) \**

\* *Del anexo II al art. 5, Directiva 86/609/CEE*

## INSTALACIONES RELACIONADAS con los

### ANIMALES DE LABORATORIO

- Número suficientes de salas para separación de especies.  
*(ap. 1.2.4) \**
- Salas apropiadas para el tratamiento y control de enfermedades.  
*(ap. 1.3.2; 1.2.5; 1.3.4; 1.3.5) \**
- Zonas de almacenamiento materiales separadas de las salas de animales.  
*(ap. 1.4.1; 1.4.2) \**
- Salas de mezclas separadas animales

CONTENIDO DEL PROTOCOLOrespectoA LOS ANIMALES DE LABORATORIO

- \* Justificación de su elección
- \* Características: Especie  
Cepa  
Raza  
Procedencia  
Número  
Rango de pesos  
Sexo  
Edad  
Identificación
- \* Condiciones ambientales
- \* Descripción e identificación DIETA

CONTENIDO DEL INFORME FINAL

respecto

A LOS ANIMALES DE LABORATORIO

- \* Descripción del Animal utilizado:
  - número animales usados
  - sexo
  - rango de pesos
  - procedencia
  - especie
  - cepa
  - edad
  
- \* Procedimiento identificación
  
- \* Fecha de recepción
  
- \* Condiciones de alojamiento

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (PNT)  
SISTEMAS EXPERIMENTALES

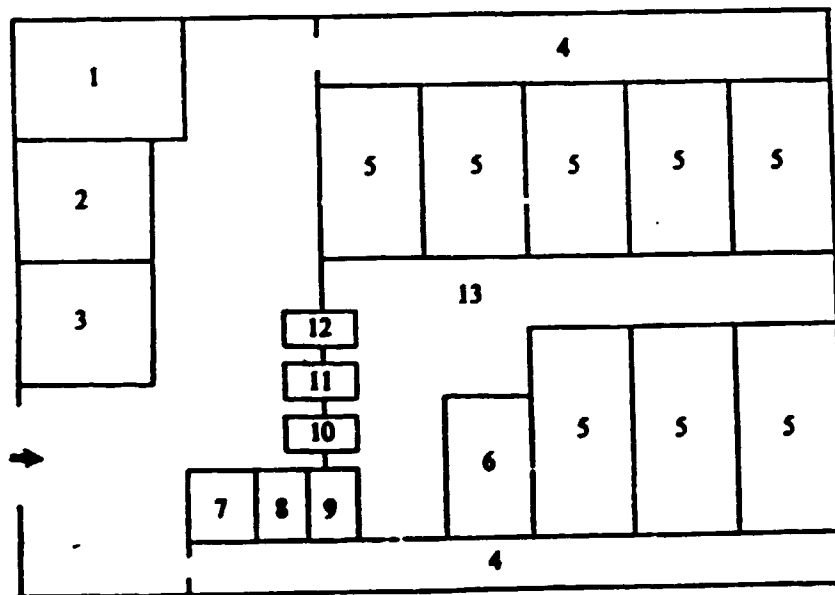
Se dispondrá de PNT, como mínimo, de las siguientes actividades:

- \* Preparación del local y condiciones ambientales
- \* Procedimientos de recepción, transferencia, ubicación, caracterización, identificación
- \* Cuidado y mantenimiento
- \* Observaciones y exámenes antes, durante y al finalizar el Estudio
- \* Medidas a tomar con los animales moribundos o hallados muertos durante el Estudio
- \* Recogida, identificación y manipulación Especímenes
- \* Necropsia
- \* Histopatología
- \* Medidas de seguridad e higiene
- \* Mantenimiento y calibración de los equipos

## INSTALACIONES PARA EL SISTEMA EXPERIMENTAL

- SEPARACION DE ESPECIES Y SISTEMAS EXPERIMENTALES
- SEPARACION DE ESTUDIOS O PROYECTOS
- CUARENTENA
- ALOJAMIENTO RUTINARIO O ESPECIALIZADO
- ALOJAMIENTO PARA ESTUDIOS CON SISTEMAS EXPERIMENTALES O PRODUCTOS PELIGROSOS
- ALOJAMIENTO PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE ANIMALES ENFERMOS O SOSPECHOSOS DE ESTARLO
- ZONAS PARA LA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ELIMINACION DE RESIDUOS O DESECHOS ANIMALES
- ALMACENES: DIETA  
CAMA  
SUMINISTROS  
EQUIPO

## INSTALACION PARA EL SISTEMA EXPERIMENTAL



- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| 1. Almacén general    | 8. Duchas            |
| 2. Almacén de piensos | 9. Vestuario interno |
| 3. Oficina            | 10. Autoclave        |
| 4. Pasillo sucio      | 11. Tren de lavado   |
| 5. Salas de animales  | 12. SAS              |
| 6. Almacén interno    | 13. Pasillo limpio   |
| 7. Vestuario externo  |                      |

## RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

### respecto

### A LOS ANIMALES

- Director del Est.: Registro de observaciones y respuestas imprevistas.
  
- Medidas de higiene y sanitarias que eviten la contaminación de los animales.  
*(ap. 1.2.1; 3.1.2) \**
  
- Utilización vestuario adecuado.  
*(ap. 3.1.2) \**
  
- Exclusión del estudio en caso de enfermedad

\* *Del anexo II al art. 5, Directiva 86/609/CEE*



ANALISIS DE AGUA DE LA RED GENERALFecha toma muestra:Cantidad muestra:Lugar toma muestra:

<u>Parámetros analizados</u>	<u>Resultados</u>	<u>Unidades</u>	<u>Límites</u>
<b><u>QUÍMICOS</u></b>			
Potasio .....		mg/l	Inf. a 1
Cobre .....		mg/l	Inf. a 1.5
Zinc .....		mg/l	Inf. a 1.5
Nitratos .....		mg/l	Inf. a 30
Nitritos .....		-	Ausencia
Arsénico .....		mg/l	Inf. a 0.2
Mercurio .....		mg/l	Inf. a 0.001
Selenio .....		mg/l	Inf. a 0.05
Cadmio .....		mg/l	Inf. a 0.1
Cromo .....		mg/l	Inf. a 0.05
Plomo .....		mg/l	Inf. a 0.1
Cianuro combinado .....		mg/l	Inf. a 0.01
Cianuro libre .....		mg/l	Inf. a 0.01
Plaguicidas clorados ....		ppb	Inf. a 0.01
Plaguicidas fosforados ..		ppb	Inf. a 0.01

**MICROBIOLÓGICOS**

E. coli .....		-	Ausencia
Coliformes .....		col/100ml	Inf. a 2
Rec. aeróbico (22°C) ....		col/ml	Inf. a 100
Rec. aeróbico (37°C) ....		col/ml	Inf. a 10
Rec. anaeróbico .....		-	Ausencia
Hongos .....			Ausencia 100 ml
Levaduras .....		-	Ausencia 100 ml
Salmonella .....		-	Ausencia 100 ml
Streptococcus fecalis ..		-	Ausencia 100 ml
Pseudomonas aeruginosa ..		-	Ausencia 100 ml

**Productos y reactivos:**

**Etiquetaje, identificación, seguridad.**

**Toma y tratamiento de las muestras.**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

## **SUSTANCIAS A ENSAYAR Y DE REFERENCIA**

- **Registros de:**
  - **Caracterización sustancias.**
  - **Fecha recepción.**
  - **Cantidades recibidas.**
  - **Cantidades utilizadas.**
  
- **Disponer SOP's de:**
  - **Recepción.**
  - **Manipulación.**
  - **Muestreo.**
  - **Almacenamiento.**
  - **Identificación.**
  
- **Control homogeneidad.**
  
- **Control estabilidad.**
  
- **Correcto etiquetado.**
  
- **Correcta identificación.**
  
- **Conocer la identidad de cada lote.**
  
- **Conocer estabilidad en las condiciones de almacenamiento.**
  
- **Conocer estabilidad en las condiciones del estudio.**
  
- **Conservar muestras de cada lote.**



## **PLAN DE MUESTREO**

- \* Documentar: método de muestreo  
equipo a emplear  
cantidad de muestra**
- \* Criterios de admisión**
- \* Criterios de control de calidad  
estadísticos**
- \* Identificación recipientes:  
- contenido  
- N° de lote o partida**
- \* Limpieza del equipo de muestreo**
- \* Procedimientos de manipulación  
por escrito**
- \* Notificar personas responsables**

## **IDENTIFICACION DE BOTELLAS**

### **\* REACTIVOS**

- Fecha de recepción
- Fecha de expiración

### **\* SOLUCIONES ESTANDAR**

- Naturaleza de la solución
- Concentración o normalidad
- Fecha de preparación
- Fecha de expiración
- Firma de la persona que prepara la sol.
- Núm. de identificación
- Condiciones de almacenamiento  
(si las tuviera)

### **\* ESTANDARS DE REFERENCIA**

- Nombre del material
- Fecha de recepción
- Fecha de expiración
- Núm. de lote o partida
- Cantidad
- Condiciones especiales de mantenimiento



**PUNTOS A SEGUIR PARA OBTENER UNA BUENA CALIDAD EN EL  
LABORATORIO DE CONTROL**

● **ADQUISICIÓN Y PREPARACIÓN DE MATERIALES DE ALTA CALIDAD:**

- **REACTIVOS Y PRODUCTOS QUÍMICOS.**
- **USO PATRONES CERTIFICADOS Y CONTRASTADOS.**
- **CORRECTO ETIQUETADO**
- **AGUA PURA**
- **USO MATERIAL VOLUMÉTRICO DE ALTA CALIDAD**
- **BUEN MATERIAL PARA LA RECOGIDA DE ESPECIMENES**
- **BUEN PROCESADO, ALMACENAJE Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS**
- **MATERIAL DE VIDRIO DE CALIDAD**
- **USO DEL EQUIPAMIENTO NECESARIO**

● **MANTENIMIENTO DE UNA BUENA EXACTITUD Y PRECISIÓN EN TODOS LOS ANÁLISIS.**

● **FÁCIL DETECCIÓN DE ERRORES**

● **CLARA TOMA DE DATOS.**



**PUNTOS A SEGUIR PARA OBTENER UNA BUENA CALIDAD EN EL  
LABORATORIO DE CONTROL (CONT.)**

- **PROCEDIMIENTOS CLAROS DE AUDITORIAS**
- **DISEÑO Y SEGURIDAD DE LAS INSTALACIONES:**
  - LOCALIZACIÓN
  - VIBRACIONES Y RUIDOS
  - AREAS Y MATERIALES RADIATIVOS
  - CALEFACCIÓN, AIREACIÓN, ETC.
  - LIMPIEZA
  - SALAS ESPECIALES
  - ETC.
- **USO DE CONTROLES POSITIVOS Y NEGATIVOS EN LOS ANÁLISIS**
- **DISPONER DE ARCHIVO**
- **INSTRUMENTOS: MANTENIMIENTO**
  - CALIBRACIÓN**
  - REGISTRO DE LOS DATOS**

**Toma de datos en el laboratorio:  
Manuales y electrónicos.**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

## **DATOS PRIMARIOS**

**Son aquellas anotaciones del laboratorio, documentos originales o copia verificada de los mismos, que resulten de observaciones directas o de los trabajos realizados a lo largo del Estudio.**

**" DATOS PRIMARIOS "**

---

- **Hojas de trabajo que contienen observaciones del estudio.**
- **Cualquier dato que se utilice para la confección del informe final.**
- **Copias exactas de un microfilm.**
- **Los datos básicos del ordenador.**
- **Los resultados impresos de un ordenador u otro instrumento.**
- **Todas las fotocopias de las hojas de trabajo o páginas del cuaderno de laboratorio debidamente fechadas y firmadas.**
- **Hojas de recepción de animales, calibración y estandarización de aparatos.**
- **Control ambiental.**
- **Hojas de recogida de datos del patólogo, firmadas y fechadas.**
- **Cambios en los programas del ordenador y que pueden afectar al estudio.**
- **Informe final del patólogo firmado.**
- **Protocolo.**
- **Fotocopias (validadas).**
- **Muestras.**
- **Informe final.**
- **Y toda otra información o documentación imprescindible para poder reconstruir en cualquier momento el informe.**

## **TOMA DE DATOS**

- **Utilizar papel de calidad.**
- **No emplear hojas sueltas.**
- **Utilización de bolígrafo o tinta negra. No lápiz.**
- **Hacer las modificaciones de manera que no se oculten los datos precedentes.**
- **No utilizar líquidos opacos para borrar datos.**
- **Tachar errores con una sola línea.**
- **Firmar y fechar las correcciones.**
- **Registrar los datos inmediatamente de manera directa, precisa y legible.**
- **Evitar transcripción posterior de datos.**
- **Validación de datos por otro técnico.**
- **Firmar y fechar la validación.**
- **Identificar datos obtenidos por aparatos (fecha, hora, firma, etc.).**
- **Fotocopiar papel térmico para su archivo.**
- **Validar fotocopias.**

## **REGISTRO DE DATOS ANALITICOS**

- \* Emplear cuaderno de laboratorio**
- \* No emplear hojas sueltas**
- \* Paginación de la libreta**
- \* Registro de forma inteligible**
- \* No se permiten tachaduras**
- \* Tachar errores con una sola línea**
- \* Firmar y fechar las correcciones**
- \* No dejar páginas en blanco**
- \* Firmar y fechar los resultados el analista**
- \* Revisar los resultados el supervisor**
- \* Firmar y fechar el supervisor**

## SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES DE MEDIDA

Múltiplos	
Prefijo	Símbolo
exa	E
peta	P
tera	T
giga	G
mega	M
kilo	k
hecto	h
deca	da

Submúltiplos	
Prefijo	Símbolo
deci	d
centi	c
mili	m
micro	μ
nano	n
pico	p
femto	f
atto	a

## SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES DE MEDIDA

Magnitud	Unidad	
	Nombre	Símbolo
Longitud .....	Metro .....	m
Masa .....	Kilogramo ...	kg
Volumen .....	Litro .....	l ó L
Tiempo .....	Día .....	d
	Hora .....	h
	Minuto .....	min
	Segundo .....	s
Cantidad de sustancia .....	Mol .....	mol
Intensidad luminosa .....	Candela .....	cd
Frecuencia .....	Hertz .....	Hz
Iluminancia .....	Lux .....	lx
Presión y tensión .....	bar .....	bar
	Pascal .....	Pa

Real Decreto 27 Octubre 1989, núm. 1317/1989  
 B.O.E. 3 de Noviembre 1989 (Núm. 264)



**FECHAS****09/07/86****EN INGLATERRA : 9 JULIO DE 1.986****EN U.S.A. : 7 DE SETIEMBRE DE 1.986****RECOMENDADAS:****09/JUL/86****86 07 09**

**Procedimientos Normalizados de Trabajo  
(SOP)**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO  
(SOP's)

Son la descripción por escrito de todos los trabajos que se realizan en un laboratorio, así como, de todos los procedimientos generales que no están especificados en los protocolos o planes de trabajo.

SOP's

- 1.- REDUCIR LOS RIESGOS DE EQUIVOCACION  
POR PARTE DE LAS PERSONAS.
  
- 2.- ESTANDARIZAR LOS METODOS.
  
- 3.- MINIMIZAR LA INTRODUCCION  
SISTEMATICA DE ERRORES

**SOP's MINIMOS A REALIZAR:**

- PRODUCTOS DE ENSAYO Y DE REFERENCIA
- APARATOS Y REACTIVOS
- OBTENCION DE DATOS
- PROTOCOLIZACION
- ELABORACION DE INFORMES
- ARCHIVO
- Q.A.U.
- MEDIDAS DE SALUD Y SEGURIDAD
- TECNICAS INDIVIDUALES DEL LABORATORIO
- ORDENADOR
  
- PARA LOS SISTEMAS EXPERIMENTALES (ANIMALES)

Código: SOP/SOP/001/3

Página n°: 1 de 10

Título: AMBITO, CONFECCION, MANTENIMIENTO Y USO DE LOS  
PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (PNTs)

Preparado por \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Aprobado Jefe Departamento \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Aprobado Director Investigación \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Aprobado Jefe de QAU \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

SOP/SOP/001/1

21.Feb.82

SOP/SOP/001/2

10.Abr.89

NO REVISION

06.Jul.90

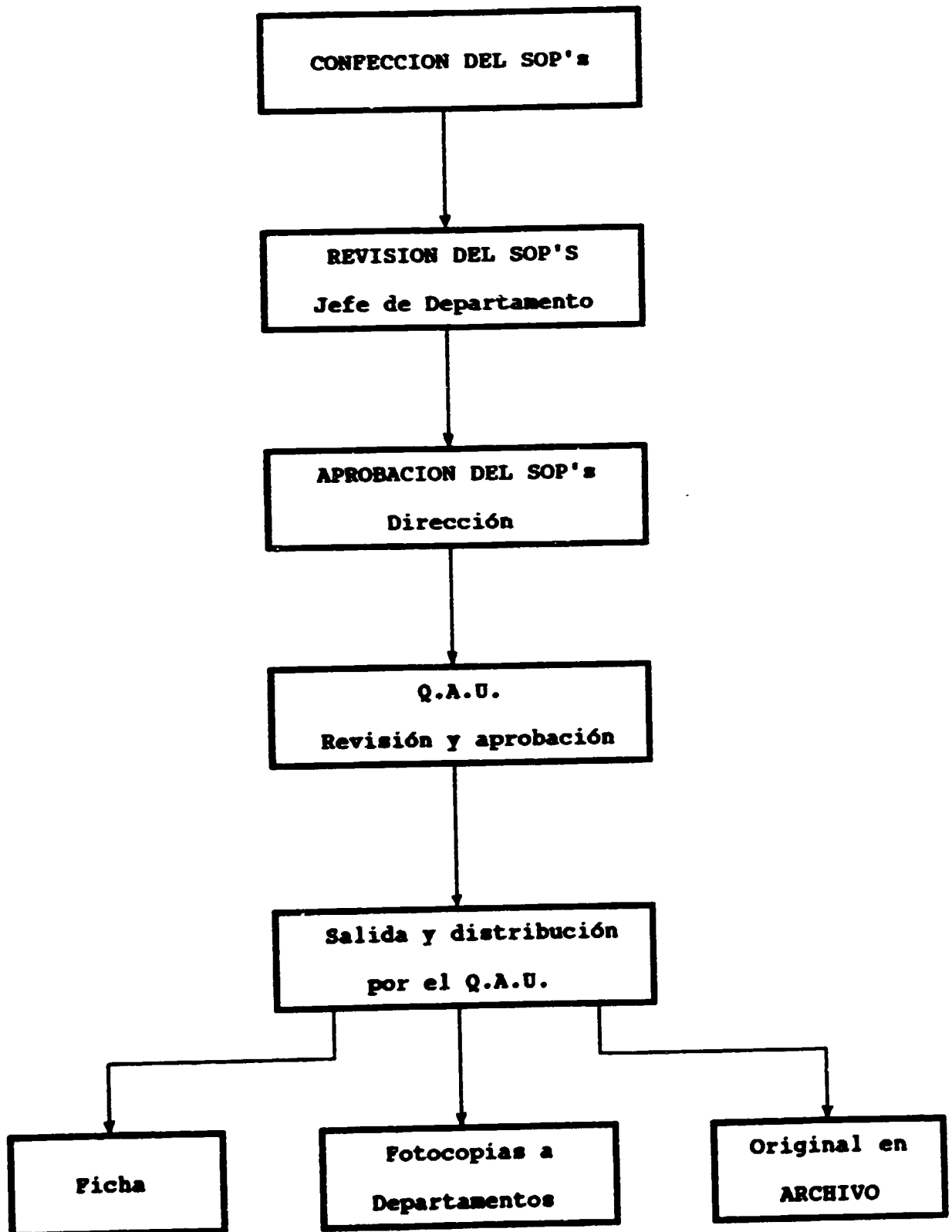
SOP/SOP/001/3

27.May.92

## FORMATO SOP

- **Título.**
- **Número único / versión / copia.**
- **Fecha de emisión.**
- **Cargo oficial de las personas.**
- **Objetivo.**
- **Ambito o campo de acción.**
- **Definiciones.**
- **Texto: Procedimientos / Materiales / Transformaciones o cálculos / Bibliografía.**
- **Formularios (registro de datos).**
- **Procedimientos de archivo.**
- **Personal responsable para asegurar el cumplimiento y validación del SOP.**
- **Eventualidades.**
- **Revisiones.**
- **Referencias a otros SOP's / Apéndices.**

# ESQUEMA CIRCULACION SOP'S





## **FICHA SOP's**

---

- **Título**
- **Autor**
- **Departamento**
- **Aprobado por**
- **Fecha de expedición**
- **Número de páginas**
- **Número de referencia del SOP**
- **Copia a departamento**
- **Enmienda / Modificaciones**

Title/Título:

143

Author/Autor:

Department/Departamento:

Approved by: (Title)/Aprobado por: (Título)

Approved by Quality Assurance Manager/Aprobado por QAM:

Quality Assurance Unit No./N.º QAU:

Date of Issue/Fecha de Expedición:

No of Pages/N.º Páginas:

Document No /N.º Documento:

Department Reference No./N.º Referencia Departamento:

Location (in Area)/Situación (en Area):

Location (in QAM File)/Localización (en Archivos QAM):

Copy to Archives/Copias a Archivos:

Copy to: Department/Copias a: Departamento

Amendments/Modificaciones:

1)

2)

3)

4)

5)

6)

7)

8)

9)

10)

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (SOPs)

TITULO: Confección, mantenimiento y uso de los  
Procedimientos Estándar de Trabajo (SOPs).

AUTOR: A.Vilumara

FECHA DE SALIDA: 21/02/84

N° SOP: SOP/SOP/001

15

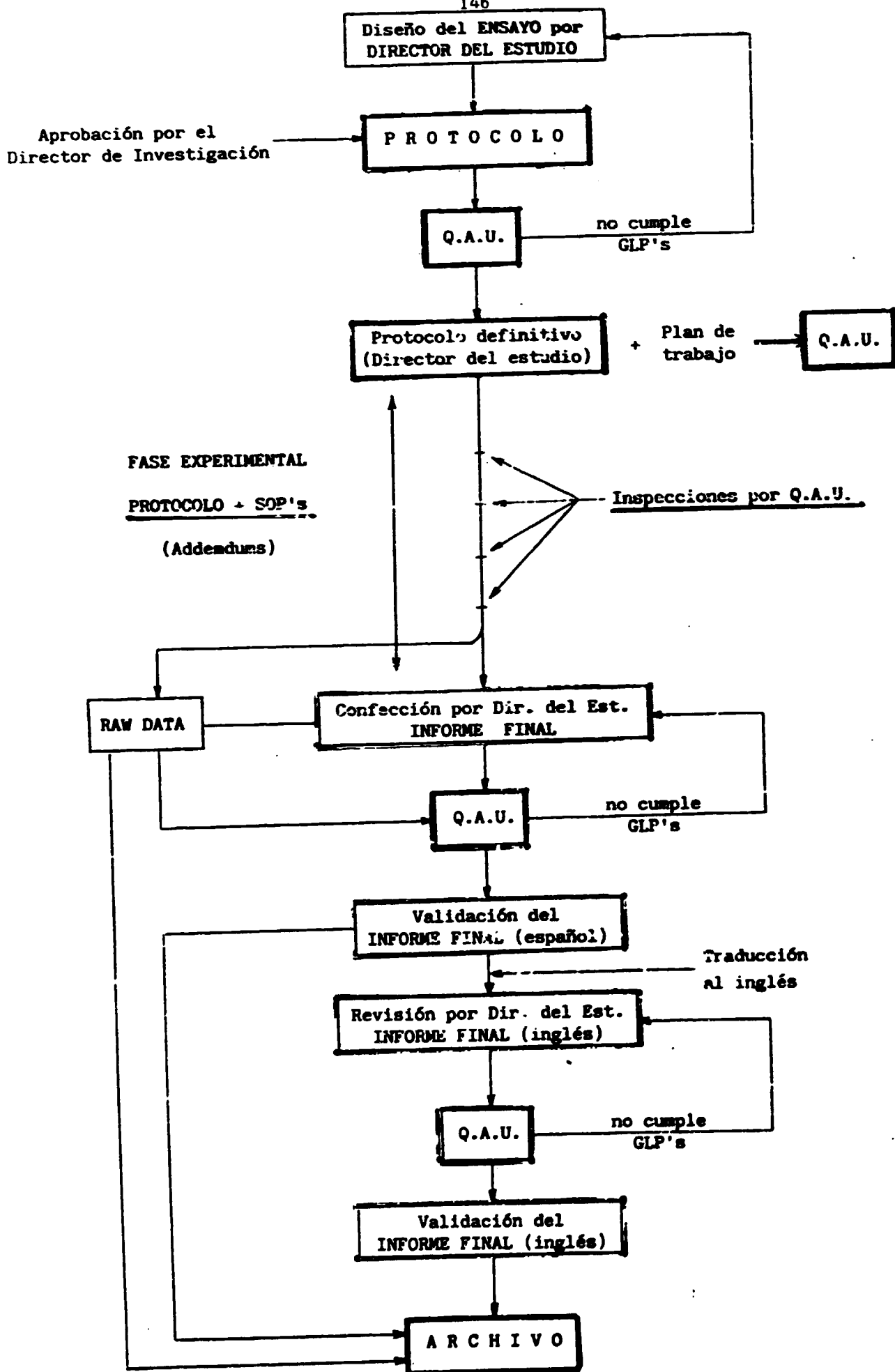
COPIAS A DEPARTAMENTOS:

AIN:1 BQ:1 CUA:1 FAR:2 MIC:1 PAT:1 QAU:1 TOX:1 DGR:1 DIN:1 DER:1 DTA:1  
INF:1 CLI:1 BIN:1

ULTIMA REVISION: 27/05/92

## Protocolos e Informes

Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994



QAU - LISTA DE CONTROL Nº 1

Nº estudio:	Inspector:	Fecha Insp.:
Departamento:	Nº inspección:	

PROTOCOLO NO CLINICO
----------------------

GENERAL	SI	NO	N/A
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

ANIMALES	SI	NO	N/A
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

PERSONAL	SI	NO	N/A
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

DOSIFICACION	SI	NO	N/A
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

(sigue al dorso)

Firma QAU: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

# QAU - LISTA DE CONTROL N° 1 (Cont.)

## PROTOCOLO NO-CLINICO

	DISEÑO EXPERIMENTAL	SI	NO	N/A
1	Descripción del diseño experimental			
2	Completar el diseño experim. con apéndices			
3	Completar el diseño experim. con SOP's			
4	Complimentación dorso pág. Pl			
5	Marcaje de animales			
6	Pesada animales y frecuencia			
7	Alojamiento animales durante experimento			
8	Obs. animales durante esper. (frec. y n° anim.)			
9	Toma de muestras biológicas y frecuencia			
10	Tipo y frecuencia de parámetros medidos			
11	Obs. animales post-mortem (parámetros, medidas, peso órganos, etc.)			
12	Especímenes guardados			
13				

	FECHAS	SI	NO	N/A
1	Llegada de animales			
2	Comienzo y finalización estudio			
3	Fecha prevista informe final			
4	Fecha de aprobación protocolo			
5				

	SUSTANCIAS	SI	NO	N/A
1	Núm. de LDE y/o nombre de la Sustancia a Ensayar			
2	Procedencia y lote			
3	N° análisis			
4	Grupos de dosis			
5				
6	Otras Sustancias de referencia			
7	Procedencia y lote			
8	Composición y preparación sol. o suspensiones			
9				
10	Muestras guardadas			
11				

OBSERVACIONES:

149  
LISTA DE CONTROL DE INFORMES  
PARA ESTUDIOS NO CLINICOS

Director del Estudio \_\_\_\_\_

Informe Núm. \_\_\_\_\_

Título: \_\_\_\_\_

GENERAL		si	no	n/a
1.	Núm. de informe			
2.	Título del estudio			
3.	Descripción/resumen del estudio			
4.	Descripción			
5.	Dirección de laboratorio			
6.	Número de la empresa			
7.	Dirección de la empresa			
8.	Personas y firmas: a) Director del Estudio b) Otros profesionales			
9.	Ubicación de esta instalación: a) País b) Estado c) Ciudad			
10.	Calificación o acciones a. m. i. Eng: a) Firmas b) Fechas			
11.	Excepciones al GMP: a) Numeración consecutiva de páginas b) Revis. en caso de q. no est. c) Título de las leyes d) Bibliografía			

FECHAS		si	no	n/a
1.	Inicio estudio			
2.	Período de cumplimiento			
3.	Período de validación			
4.	Fecha de inicio			
5.	Examen de laboratorio			
6.	Recepción			
7.	Informe final			

PERSONAL		si	no	n/a
1.	Director del Estudio			
2.	Residencia durante la validación: a) Responsables Científicos b) Operarios c) Otros técnicos d) Cuidado animales			
3.	Exámenes clínicos: a) Sumario b) Hematología c) Orina d) Acción drogas			
4.	Exámenes serológicos: a) Patógeno b) Técnicas de serología c) Histología			
5.	Ciudad			

SUSTANCIAS TEST / CONTROL		si	no	n/a
1.	Nombre			
2.	Nº de cargo de Lab. Dr. Estuvo			
3.	Concentración			
4.	Cantidad			
5.	Peso			
6.	Etiquetas			
7.	Procedencia			
8.	SUBSTANCIA REFERENCIAL: a) Nombre b) Procedencia c) Concentración d) Cantidad e) Peso f) Etiquetas			

ANIMALES		si	no	n/a
1.	Procedencia extranjera			
2.	Especie			
3.	Raza			
4.	Procedencia			
5.	Sexo			
6.	Justificación de su selección			
7.	Número animales			
8.	Rango de pesos corporales y/o edad			
9.	Alimentación			
10.	Información del control y agua: a) Análisis agua b) Análisis agua			
11.	Método de identificación			
12.	Método de reproducción (incluido en el procedimiento)			

CALIFICACIÓN		si	no	n/a
1.	Cómo administrada			
2.	Frecuencia de la administración			
3.	Vía y método de administración			
4.	Duración en especies de calificación			
5.	Preparación de la sustancia test: a) por el analista (localidad, pureza, etc.)			
6.	Concentración de la sust. test en el vehículo: a) por el analista (localidad, pureza)			
7.	Identificación del vehículo			
8.	Método de control de la administración			
9.	Ciudad			

CONSECUENCIA DEL ESTUDIO		si	no	n/a
1.	Animo usado			
2.	Método usado			
3.	Caso de laboratorio genérico			
4.	Grupos experimentales			
5.	Accidente o proceso			
6.	Control o proceso			
7.	Cumplimiento de las normas GLP			

DATOS ANALITICOS		si	no	n/a
1.	Resumen de caso			
2.	Análisis / interpretación			
3.	Resumen de la conclusión			
4.	Cálculos			
5.	Análisis estadísticos: a) Referencia de los tests estadísticos no usados precedentemente			

ARCHIVOS DE DATOS/MUESTRAS		si	no	n/a
1.	Localización-caso experimental			
2.	Localización - informe final			
3.	Localización - procedimientos			
4.	Localización - otros			

FIRMAS DEL G.A.U.		si	no	n/a
1.	Fecha de recepción			
2.	Fecha del informe a Dirección			
3.	Fecha de la revisión del inf. final			
4.	Firma del G.A.U.			
5.	Otros informes			

Fecha: \_\_\_\_\_



**INFORME DE INSPECCION**  
**de la**  
**UNIDAD DE GARANTIA DE CALIDAD**  
**(QAU)**

ESTUDIO Núm.

Fecha de la inspección:

Núm. de inspección:

Departamento:

Director del Estudio:

Fase de la inspección:

Título del Estudio:

OBSERVACIONES / RECOMENDACIONES:

CONFIDENTIAL

---

Fecha:  
Director del Estudio

Fecha:  
Jefe de QAU

NOTA: El original será devuelto a QAU después de firmado.  
Para comentarios y/u otras observaciones, ver detrás.

ANÁLISIS DE PIENSO PARA ANIMALES (Cont.)

<u>Parámetros analizados</u>	<u>Resultados</u>	<u>Unidades</u>	<u>Límites</u>
<u>PLAGUICIDAS</u>			
Clorados .....		ppm	Inf. a 0.1
Fosforados .....		ppm	Inf. a 5
<u>DERIVADOS NITROSOS</u>			
Nitratos .....		ppm	Inf. a 500
Nitritos .....		ppm	Inf. a 20
<u>AMINOACIDOS</u>			
Aspártico .....		%	1 - 2
Treonina .....		%	0.4 - 0.7
Serina .....		%	0.7 - 1.2
Glutámico .....		%	2.5 - 3.5
Prolina .....		%	1.0 - 1.6
Glicina .....		%	0.5 - 1.0
Alanina .....		%	0.75 - 1.25
Cistina .....		%	0.2 - 0.5
Valina .....		%	0.4 - 0.7
Metionina .....		%	0.2 - 0.7
Isoleucina .....		%	0.4 - 0.6
Leucina .....		%	1.0 - 1.5
Tirosina .....		%	0.5 - 0.8
Fenilalanina .....		%	0.75 - 1.0
Lisina .....		%	0.9 - 1.2
Histidina .....		%	0.4 - 0.7
Arginina .....		%	1.0 - 1.4
Triftófano .....		%	
Proteína total .....		%	
<u>CONTAMINANTES BACTERIOLOGICOS</u>			
E. coli .....		col/g	0
Coliformes .....		col/g	Inf. a 10
Rec. aeróbicos .....		col/g	Inf. a 100000
Rec. anaeróbicos .....		col/g	Inf. a 1000
Hongos .....		col/g	Inf. a 100
Levaduras .....		col/g	Inf. a 100
Salmonella .....		col/g	0

ANÁLISIS DE PIENSO PARA ANIMALESTipo de pienso:Fecha toma muestra:Lote:Cantidad muestra:Nº de sacos del lote:

<u>Parámetros analizados</u>	<u>Resultados</u>	<u>Unidades</u>	<u>Límites</u>
<b><u>NUTRITIVOS</u></b>			
Humedad.....		%	8 - 13
Cenizas .....		%	Inf. a 8
Proteína bruta .....		%	15 - 20
Grasa con hidrólisis .....		%	2.5 - 3.5
Fibra bruta .....		%	3 - 5
Hidratos de C. totales .....		%	54 - 62
Grado de acidez .....		%	15 - 25 (?)
Vitamina A .....		UI/Kg	4000 - 10000
Vitamina C .....		mg/kg	
Fósforo .....		mg/kg	5000 - 7000
Calcio .....		mg/kg	6000 - 9000
Potasio .....		mg/kg	5000 - 10000
Sodio .....		mg/kg	1500 - 2500
Magnesio .....		mg/kg	1500 - 2500
Manganeso .....		mg/kg	40 - 110
Hierro .....		mg/kg	150 - 250
Cobre .....		mg/kg	15 - 40
Zinc .....		mg/kg	40 - 80
<b><u>MICOTOXINAS</u></b>			
Aflotoxinas(B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub> )..		ppb	Inf. a 5
Ocratoxinas .....		ppb	Inf. a 200
Zearalenonas .....		ppb	Inf. a 1000
Esterigmatocystina .....		ppb	Inf. a 300
<b><u>METALES PESADOS</u></b>			
Plomo .....		ppm	Inf. a 1.5
Arsénico .....		ppm	Inf. a 1.0
Selenio .....		ppm	0.1 - 0.6
Mercurio .....		ppm	Inf. a 0.2

# **Validación sistemas computerizados**

**Conceptos generales:  
validación software y hardware**

**Revalidación**

**Por: Antonio Vilumara  
Cuba, Junio 1994**

**APARTADOS DE LAS GLP's QUE HACEN REFERENCIA  
A LOS SISTEMAS COMPUTERIZADOS**

- Definición de DATOS PRIMARIOS.
- Personal.
- Director del Estudio.
- QAU
- Instalaciones del Laboratorio.
- Diseño, mantenimiento y calibración del equipamiento.
- Mantenimiento de: registros  
informes finales  
archivo
- Toma de datos.

**CONSIDERACIONES BASICAS DE APLICACION**  
**A LOS SISTEMAS COMPUTERIZADOS**

- 1. Definición de datos.**
- 2. Recolección de datos.**
- 3. Corrección de errores.**
- 4. Verificación de datos.**
- 5. Seguridad de los datos.**
- 6. Archivo de datos.**
- 7. Análisis de los datos.**
- 8. Validación de los datos.**
- 9. Validación de los software.**

## **PROTOCOLOS PARA ESTUDIOS COMPUTERIZADOS**

- **Protocolo experimental**
- **Protocolo para el ordenador**

### **ENTRADA Y RECOLECCION DE DATOS**

- **Controles propios de cada departamento**
- **Solo personal autorizado**
- **Identificación del personal**
- **Fecha y hora de la entrada de datos**

### **CORRECCION DE DATOS**

- **Procedimientos de detección de errores**
- **Procedimientos de corrección de errores**
- **En pantalla**

## **SEGURIDAD DE LOS DATOS**

- **Evitar manipulación por personas no autorizadas.**
- **Asignar códigos.**
- **Asignar: ¿quién revisa datos?  
¿quién puede modificarlos?**
- **Archivo de datos: acceso limitado.  
correcta conservación.**
- **Copias de seguridad.**



## **VALIDACION**

**Es la prueba documentada de que  
un sistema realiza  
lo que se supone  
debe hacer.**

# **GUIDE TO INSPECTION OF COMPUTERIZED SYSTEMS IN DRUG PROCESSING**



**National Center for Drugs and Biologics  
and  
Executive Director of Regional Operations**

**REFERENCE MATERIALS AND TRAINING AIDS FOR INVESTIGATORS**

**U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**

**OBJETIVO BASICO DE LA VALIDACION**

**Obtener pruebas suficientes de que  
un ordenador  
hace lo que tiene que hacer de forma fiable,  
de que lo ha hecho en el pasado y  
de que seguirá haciéndolo en el futuro.**

**Consideraciones a aplicar:**

- DOCUMENTACION
- METODOS DE VALIDACION
- VALIDACION DE SISTEMAS EXISTENTES

**PARTES QUE DEBEN CUBRIR**  
**LOS SOP's DE VALIDACION**

- 1. Objetivos de la validación**
- 2. Métodos de validación**
- 3. Personal responsable de la validación**

**SOP's necesarios para el:****■ HARDWARE**

- Descripción de los sistemas.
- Sistemas operativos del sistema.
- Mantenimiento, control y uso.
- Medidas de seguridad.

**■ SOFTWARE**

- Documentación del soporte lógico
- Confección diagrama del sistema
- Descripción de la estructura de ficheros
- Desarrollo y verificación
- Documentación de las operaciones
- Formación de usuarios y operadores
- Medidas de seguridad
  - . Limitar el acceso (palabras clave)
  - . Control de configuración
  - . Sistemas de alarma

## **PROGRAMA DE VALIDACION**

- 1. Prevalidación o fase de cualificación**
- 2. Fase de validación propiamente dicha**
- 3. Fase de postvalidación o evaluación  
en funcionamiento**

## **PREVALIDACION**

### **■ CUALIFICACION DE LA INSTALACION**

- **Revisar conexiones de los periféricos**
- **Conexión a tierra**
- **Acondicionar línea de alimentación**
- **Instalación correcta del ordenador**

### **■ CUALIFICACION OPERATIVA**

- **Verificar funcionamiento de sensores**
- **Comprobar amplitud y polaridad de la serie**
- **Calibrar todo lo que precise calibración**
- **Verificar buen funcionamiento de módulos**



## **FASE DE VALIDACION**

- **Protocolo de validación**
  - **Disponibilidad y localización de los datos de prevalidación**
  - **Especificar responsable validación**
  - **Operaciones de postvalidación previstas**
- **Comparación de resultados obtenidos**
- **Archivo y recuperación de datos**

## **POSTVALIDACION**

- **Control de cambios**
- **Revisión periódica**
- **Medidas de seguridad**

### **SOP's de REVALIDACION**

- **Programa de validación y razones para la revalidación.**
- **Condiciones que deben cumplirse para la revalidación.**
- **Personal responsable de la revalidación.**

## VENTAJAS DE LA VALIDACION

- \* **Proporcionar seguridad en el método.**
- \* **Proporcionar calidad de los resultados.**
- \* **Disminución del número de fallos.**
- \* **Disminución de repeticiones.**
- \* **Optimización del método.**
- \* **Cumplimiento de las exigencias legales.**

## HISTORIA DE LAS BPC

- \* 1972 - 1974 : Auditorías de estudios clínicos.
- \* 27 Sept. 1977 : 1ª regulación publicada en el FR.
- \* 1978 - 1981 : Publicación de las diferentes partes en el F.R.  
(Partes, 50, 52, 54, 56, 312, 314, 320).
- \* 1987 : Les bonnes pratiques cliniques (Francia)
- \* 30 Dic. 1987 : Bundesanzeiger 243. Pharm Ind 50/2 (1988) (Alemania)
- \* Marzo 1988 : Guidelines on Good Clinical Research Practice. (UK)
- \* 11 Jul. 1990 : GCP for Trials on Medical Products in the European Community. III/3976/88-EN Final.

## ¿QUE SON LAS BPC?

**Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) se definen como un conjunto de disposiciones que deben ser adoptadas para asegurar en los ensayos, la calidad y la autenticidad de sus datos científicos por una parte y el respeto a la ética por otra.**

## PILARES BASICAS DE LAS BPC

- \* Documentación : \* Protocolo
  - \* Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT).
  
- \* Protección del sujeto humano o paciente:
  - Comités éticos
  - Convención del Helsinki
  - Consentimiento informado
  
- \* Auditoría de los datos por la Unidad de Garantía de Calidad
  
- \* Archivo de datos para una posible verificación posterior
  
- \* Informe de las REACCIONES ADVERSAS

## PROCOLOS

Contenido mínimo del protocolo:

- \* Nº del estudio
- \* Título
- \* Nombre de los Responsables
- \* Punto contacto (Responsables/pacientes)
- \* Introducción
- \* Objetivos del Estudio
- \* Diseño del Estudio
- \* Selección voluntarios o pacientes
- \* Criterios de inclusión o exclusión
- \* Consentimiento informado
- \* Metodología: Antes, durante y después
  - Fechas ("Timing")
  - Métodos de análisis
  - Duración del estudio
  - Randomización
  - Paralización del estudio
- \* Información de los fármacos:
  - Etiquetado, mantenimiento, etc.
  - Dosis, vía, duración, etc.
- \* Reacciones adversas
- \* Criterios de evaluación de eficacia y tolerancia
- \* Análisis estadísticos aplicados
- \* Publicación y bibliografía
- \* Apéndices (formularios)



PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS  
DE TRABAJO (SOP's o PNT)

- \* Información que debe contener el "basic medical"
- \* Formato y contenido de los protocolos
- \* Requerimientos de información al paciente/voluntario
- \* Archivo
- \* Monitorización del ensayo : antes, durante y después
- \* Cambios del protocolo : forma de llevarlos a cabo
- \* Confección del informe final : información mínima
- \* Reacciones adversas : Posibles acciones a tomar  
etc. etc.

## COMITE ETICO

Es un grupo de personas de diferentes procedencias, (juristas, médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, etc.) encargadas de aprobar los protocolos y realizar un seguimiento del ensayo clínico que se esté realizando.

### Objetivos:

- \* Proteger al paciente/voluntario
  
- \* Proteger al Investigador
  
- \* Proteger a la institución donde se desarrolla el ensayo:
  - al paciente de la explotación
  - al investigador de correr riesgos injustificados
  - a la institución de perder su reputación

## GARANTIA DE CALIDAD

Los ensayos clínicos deben estar monitorizados por un sistema de Garantía de Calidad que se obtiene por la puesta en marcha de un conjunto apropiado de disposiciones preestablecidas y sistemáticas destinadas a preservar la confianza en la obtención de la calidad requerida.

### Funciones:

- \* Auditorías ANTES de comenzar ensayo
  - Protocolo
  - Aprobación C.E.
  - Acuerdo adhesión Declaración de Helsinki
  
- \* Auditorías DURANTE en ensayo
  - Inspecciones a random
  - Documentación y CFRs
  - Registro de datos
  
- \* Auditorías DESPUES del ensayo
  - Revisión del informe final.
  - Archivo de los "datos primarios"